

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 septembre 2014

ALPRESS LP 2,5 mg, comprimé osmotique à libération prolongée

B/ 30 (CIP : 331 177-5)

B/ 90 (CIP : 372 965-8)

ALPRESS LP 5 mg, comprimé osmotique à libération prolongée

B/ 30 comprimés (CIP : 331 172-3)

B/ 90 comprimés (CIP : 372 966-4)

Laboratoire PFIZER

DCI	Prazosine
Code ATC (2011)	C02CA01 (antihypertenseurs adrénolytiques à action périphérique / alpha bloquants)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission conformément à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Hypertension artérielle. »

SMR	Le SMR d'ALPRESS reste important dans le traitement de l'hypertension artérielle
Place dans la stratégie thérapeutique	Les alpha-bloquants, y compris ALPRESS (prazosine à libération prolongée), n'ayant pas démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité ne sont recommandés qu'en dernière intention, pour les rares patients ayant des d'effets indésirables lors d'un traitement par l'une des 5 classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité sur la morbidité et la mortalité, ou à compter du stade de trithérapie pour aider à atteindre l'objectif tensionnel non atteint.
Recommandations	Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (nationale) ; ALPRESS : 22 juin 1988	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2011 C C02 C02C C02CA C02CA01	Système cardio-vasculaire Antihypertenseurs Agents antiadrénergiques, action périphérique Agents bloqueurs des récepteurs alpha-adrénergiques Prazosine

02 CONTEXTE

Dans son avis de demande de renouvellement d'inscription de MINIPRESS (prazosine à libération immédiate) en date du 30 avril 2008, la Commission de la transparence avait estimé que son service médical rendu était insuffisant ; cette conclusion a été confirmée dans l'avis de radiation suite à la demande conjointe de la Direction Générale de la Santé et de la Direction de la Sécurité Sociale, conformément aux articles R.163-19/6° et R.163-7 du code de la sécurité sociale, en date du 22 juin 2011.

En date du 7 mai 2012, la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de la Santé ont conjointement saisi la Commission afin qu'elle réévalue le service médical rendu par les spécialités ALPRESS LP 2,5 et 5 mg. Un avis relatif à ALPRESS (prazosine LP) en date du 18 juillet 2012 a été rendu et la Commission a estimé que son SMR restait important.

En date du 3 décembre 2012, le Ministre des affaires sociales et de la Santé a informé les laboratoires Laphal, exploitant de MINIPRESS, de son intention de radier cette spécialités ; le laboratoire a alors contesté le bien fondé de cette radiation sur la base de l'avis rendu à leur concurrent, ALPRESS.

Dans ce contexte, et dans un souci d'équité, la Commission a souhaité réévaluer conjointement le SMR des spécialités à base de prazosine dans l'indication « hypertension artérielle », ALPRESS et MINIPRESS, objet du présent avis.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Hypertension artérielle »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2,3}

Dans l'HTA essentielle non compliquée, certains diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont démontré dans des essais cliniques un bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes.

Les médicaments de ces classes sont donc recommandés en première intention dans la prise en charge d'un patient ayant une hypertension artérielle essentielle non compliquée.

Chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation de ces 5 classes d'antihypertenseurs.

Chez les patients non contrôlés par les médicaments de ces cinq classes utilisés seuls ou associés, d'autres classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité uniquement sur la réduction de la pression artérielle peuvent être utilisées : vasodilatateurs, alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux.

¹ SFHTA (Société Française d'HyperTension Artérielle). Blacher J et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Press Med. 2013;42:819-25.

² ESH (European Society of Hypertension) & ESC (European Society of Cardiology). Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159-219.

³ NICE (National Institution for Health and Care Excellence). Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. NICE Clinical Guideline 34. Août 2011.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

La prazosine (ALPRESS) est un des représentant de la classe des alpha-bloquants, au même titre que l'urapidil (EUPRESSYL). Les autres comparateurs sont les autres médicaments antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité uniquement en termes de réduction de la pression artérielle et utilisé en dernière intention.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR/ ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
Alpha-bloquants					
MINIPRESS (prazosine LI)	oui	Hypertension artérielle	22/06/2011	SMR insuffisant	non
EUPRESSYL MEDIATENSYL (urapidil) Takeda	oui	Hypertension artérielle	05/09/2012	SMR important à compter du stade de trithérapie	oui
Antihypertenseurs d'action centrale					
ALDOMET (methyldopa) Iroko Products Ld	non	Hypertension artérielle modérée à sévère	06/03/2012	SMR important à compter du stade de trithérapie	oui
CATAPRESSAN (clonidine) Boehringer Ingelheim	non	Hypertension artérielle	04/09/2012	SMR important à compter du stade de trithérapie	oui
HYPERIUM (rilménidine) Servier	non		09/03/2011	SMR modéré	oui
PHYSIOTENS (monoxidine) Abbott	non		09/03/2011	SMR modéré	oui
Antihypertenseurs d'action centrale en association fixe					
TENSIONORME (bendrofluméthiazide, Réserpine) Lisa-Pharm	non	Hypertension artérielle	05/03/2014	SMR important à compter du stade de trithérapie	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

1 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

2

Date de l'avis (motif de la demande)	18 juillet 2012 Renouvellement d'inscription Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine du 7 mai 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale et la Direction Générale de la Santé.
Indication	Hypertension artérielle
SMR (libellé)	Important
Place dans la stratégie thérapeutique	Les alpha-bloquants ne doivent être utilisés qu'après avoir envisagé toutes les alternatives thérapeutiques ayant démontré leur efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaires. Dans ce contexte, les alpha-bloquants peuvent être utilisés en association chez certains patients insuffisamment contrôlés

3

4

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes ALPRESS

Le laboratoire a fait état de 9 études cliniques (cf. tableau en annexe) :

- 5 études cliniques randomisées :
 - o 2 versus comparateurs actifs (énalapril dans l'étude Luccioni 1996⁴ et nicardipine dans l'étude Galinier 1990⁵) qui démontrent une absence de différence en termes de réduction de la pression artérielle entre les médicaments étudiés,
 - o 1 versus placebo (Singleton 1989⁶) qui a mis en évidence une réduction supérieure de la pression artérielle sous prazosine versus placebo chez 205 patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée.
 - o 1 étude versus MINIPRESS (Escande 1996⁷) qui sera détaillée dans le paragraphe 8.1.3.
 - o 1 étude dont l'objectif était de comparer l'intérêt de la prazosine en termes de qualité de vie (évaluée par 22 items) par rapport aux IEC chez 100 patients hypertendus traités pendant 24 semaines (Consoli 2000⁸) qui montre une amélioration des items de qualité de vie étudiés dans le groupe prazosine.
- 3 études non comparatives qui ont évaluées l'efficacité de la prazosine sur la pression artérielle (études avant/après) qui tendent à démontrer une réduction de la pression artérielle après traitement par rapport à l'inclusion :
 - o 1 étude ouverte : Hanon 2000⁹,
 - o 2 études en vie réelle : Haia1996¹⁰ et Neimann 1989¹¹.

Compte-tenu des faiblesses méthodologiques de ces études (études anciennes, réalisées chez des patients pour lesquels le prise en charge n'est pas conforme aux recommandations actuelles, faibles effectifs, absence de bras comparateur, analyse descriptive, faible durée de suivi...), les résultats doivent être interprétés avec prudence.

Ces études semblent confirmer l'efficacité de la prazosine en termes de réduction de la pression artérielle par rapport au placebo même si la quantité d'effet observée est faible.

8.1.2 Etude comparative ALPRESS versus MINIPRESS

⁴ Luccioni et al. A randomised comparison of prazosin GITS and enalapril in mild to moderate hypertension. Indian Heart J 1996;48:37-40.

⁵ Galinier et al. Etude comparative de l'Alpress LP et d'un inhibiteur calcique dans le traitement de l'hypertension artérielle. Coeur, mars 1990.

⁶ Singleton et al. Efficacy and safety of Minipress XL, a new once-a-day formulation of prazosin. The American Journal of medicine. August 16,1989. Volume 87.

⁷ Escande et al. Response to Prazosin GITS Compared with plain Prazosin Tablets in Elderly Hypertensive Patients. Indian Heart J 1996;48:27-30.

⁸ Consoli et al. Etude de la qualité de vie des patients hypertendus traités par prazosine (cp osmotique) ou énalapril : un essai en double aveugle sur 24 semaines. Thérapie 2000 ;55 :259-67.

⁹ Hanon et al. Etude de l'efficacité et de la tolérance de la prazosine à libération prolongée chez des patients hypertendus et diabétiques non insulinodépendants. Am Cardiol Angéiol 2000 ;49 :390-6.

¹⁰ Haia et al. Efficacy and toleration of prazosin GITS in the treatment of mild-to-moderate hypertension : a post-marketing study. Indian heart J 1996;48:41-45.

¹¹ Neimann et al. Efficacité, tolérance et incidence sur les facteurs de risque de l'Alpress dans le traitement de l'hypertension artérielle. Am Cardiol Angéiol. 1989 ;38 :587-90.

L'étude Escande 1996⁷ comparative randomisée en double-aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance de la prazosine LP (ALPRESS) à la prazosine LI (MINIPRESS) en termes de réduction de la pression artérielle et d'impact potentiel sur la fréquence cardiaque chez 23 patients âgés (> 65 ans) avec hypertension artérielle essentielle légère à modérée (95<PAD<115 mmHg) suivis pendant 2 semaines.

Le critère principal de jugement a été la diminution de la pression artérielle ; les sujets étaient considérés comme normalisés avec une PAD < 90 mmHg.

Traitements :

- 0,5 mg prazosine LI + 2,5 mg prazosine LP puis 0,5 mg prazosine LP + 0,5 mg prazosine LI,
- 0,5 mg prazosine LP + 2,5 mg prazosine LI puis 0,5 mg prazosine LI + 0,5 mg prazosine LP.

Après 2 semaines de traitement, aucune différence n'a été observée en termes de réduction de la PA ou de taux de répondeurs entre les deux groupes étudiés (test statistique non disponible).

Des variations en termes de FC ont été observées : $0,1 \pm 0,2$ bpm dans le groupe LP versus $2,1 \pm 2,2$ bpm dans le groupe LI, test statistique non disponible.

Compte-tenu des faiblesses méthodologiques de cette étude (études anciennes, réalisées chez des patients pour lesquels la prise en charge n'est pas conforme aux recommandations actuelles, faibles effectifs, analyse descriptive, courte durée de suivi...), les résultats doivent être interprétés avec prudence.

08.2 Tolérance

8.2.1 Issues des PSUR

L'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1 avril 2009 au 13 Mars 2012, permet d'estimer l'exposition des patients au traitement en France à 195 942 patient-années. Au cours de cette période, 18 cas français comprenant 53 événements ont été rapportés.

L'analyse de ces données n'a pas révélé d'information de sécurité qui soit susceptible de modifier le rapport bénéfice/risque de ce produit.

Depuis les 5 dernières années, les données de la littérature et les synthèses de pharmacovigilance n'ont pas mis en évidence de nouvelles informations de sécurité susceptibles de modifier le rapport bénéfice/risque d'ALPRESS.

8.2.2 Issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables suivants peuvent survenir et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive sont : « asthénie, malaise, sueurs, hypotension orthostatique, accompagnée exceptionnellement de perte de connaissance, angine de poitrine, hypotension, syncope, bradycardie, tachycardie, œdèmes des membres inférieurs, rougeurs de la face, réactions allergiques, éruption cutanée de type allergique (prurit, urticaire), vertiges, céphalées, acouphènes, somnolence, insomnie, troubles visuels, paresthésies, aggravation d'une narcolepsie préexistante (maladie de Gelineau) associée à un traitement par la prazosine a été décrite dans la littérature, nausées, vomissements, constipation, diarrhée, épigastalgies, bouche sèche, congestion nasale ou oculaire, épistaxis, priapisme, pollakiurie, incontinence urinaire, impuissance, gynécomastie, arthralgie ».

08.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2013), ALPRESS a fait l'objet de 171 000 prescriptions. ALPRESS est majoritairement prescrit dans l'hypertension artérielle (77,7 à 87,7% des prescriptions en fonction des présentations et des dosages).

08.4 Résumé et discussion

Principales données d'efficacité

Les données cliniques permettant d'évaluer l'efficacité de la prazosine LP en termes de réduction de la pression artérielle reposent sur des études comportant de nombreuses faiblesses méthodologiques (études anciennes, réalisées chez des patients pour lesquels la prise en charge n'est pas conforme aux recommandations actuelles, faibles effectifs, absence de bras comparateur, analyse descriptive, faible durée de suivi...). Ainsi, leurs résultats doivent être interprétés avec prudence.

Néanmoins, ces études semblent confirmer l'efficacité de la prazosine LP en termes de réduction de la pression artérielle par rapport au placebo bien que la quantité d'effet observée soit faible.

Principales données de tolérance

L'analyse des derniers PSUR n'a pas révélé de données de mauvaise tolérance de la prazosine LP.

Discussion

L'efficacité de la prazosine LP chez les patients avec hypertension artérielle essentielle légère à modérée a été démontrée uniquement sur un critère intermédiaire, la réduction de la pression artérielle. Aucune étude dont l'objectif était de démontrer l'efficacité en termes de morbi-mortalité de la prazosine LP n'est actuellement disponible.

Bien que le profil pharmacocinétique d'ALPRESS (prazosine LP) et MINIPRESS (prazosine LI) soit différent, nous ne disposons pas d'études cliniques permettant de différencier les deux formes galéniques en termes d'efficacité sur la pression artérielle.

08.5 Programme d'études

Le laboratoire n'a fait état d'aucune étude en cours ou à venir.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Dans l'HTA essentielle non compliquée, certains diurétiques thiazidiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ont montré un bénéfice sur la prévention des événements cardiovasculaires et des décès toutes causes.

Les médicaments de ces classes sont donc recommandés en première intention dans la prise en charge d'un patient ayant une hypertension artérielle essentielle non compliquée.

Chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation de ces 5 classes d'antihypertenseurs.

Chez les patients non contrôlés par les médicaments de ces cinq classes utilisés seuls ou associés, d'autres classes d'antihypertenseurs ayant démontré leur efficacité uniquement sur la réduction de la pression artérielle peuvent être utilisés : vasodilatateurs, alpha-bloquants, antihypertenseurs centraux.

Place de ALPRESS :

Les alpha-bloquants, y compris ALPRESS (prazosine à libération prolongée), n'ayant pas démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité, ils ne sont recommandés qu'en dernière intention, chez les rares patients ayant des effets indésirables lors d'un traitement par l'une des 5 autres classes d'antihypertenseurs, ayant démontré leur efficacité sur la morbidité et la mortalité, ou à compter du stade de trithérapie pour aider à atteindre l'objectif tensionnel non atteint.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► L'hypertension artérielle essentielle peut, par ses complications, engager le pronostic vital.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

► Chez la majorité des patients hypertendus, les besoins thérapeutiques sont couverts par l'utilisation des 5 classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques et bêtabloquants) dont la plupart des principes actifs ont démontré une efficacité sur la morbi-mortalité, sur la prévention des événements cardiovasculaires et les décès toutes causes.

► Compte tenu de l'efficacité démontrée uniquement en termes de réduction de la pression artérielle et du profil de tolérance, le rapport efficacité/effets indésirables de ALPRESS est important.

► La prazosine LP (ALPRESS) est un antihypertenseur qui doit être réservé en dernière intention pour les patients non contrôlés par aucune des 5 classes d'antihypertenseurs (seules ou associées) ayant démontré leur efficacité en termes de morbi-mortalité. Dans ce contexte, elle doit être réservée aux rares patients en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de trithérapie pour aider à atteindre l'objectif tensionnel non atteint.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ALPRESS reste important dans l'indication « hypertension artérielle ».

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « hypertension artérielle » et aux posologies de l'AMM chez de rares patients en cas d'effets indésirables ou à compter du stade de trithérapie pour aider à atteindre l'objectif tensionnel non atteint.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe
Synthèse des études cliniques : ALPRESS (prazosine LP)

Etude	Méthode	Population étudiée	Résultats
Luccioni 1996 ⁴	Etude clinique comparative randomisée prazosine GITS 2,5 à 10 mg/j versus énalapril 10 à 40 mg/j. Suivi : 12 semaines 3 critères de jugement non hiérarchisés	N=78 Patients avec hypertension légère à modéré non compliquée (96<PAD<114 mmHg)	Diminution de la pression artérielle entre le début et la fin de l'étude Prazosine GITS : réduction de 180,7/104,5 mmHg à 146/82,6mmHG, Enalapril : réduction de 172/102 mmHg à 149/86mmHG. Analyse descriptive Nombre de patients avec une pression artérielle normalisée Prazosine GITS : 78,4% IC (61,8-90,2%) Enalapril : 60,6% IC (42,1-77,1%) Différence : NS. Taux de réponse Prazosine GITS : 100% IC (90,5-100%) Enalapril : 87,9 % IC (71,8-96,6%) p=0,045
Galinier 1990 ⁵	Etude clinique comparative randomisée ouverte prazosine LP 2,5 à 10 mg/j versus nicardipine LP 50 mg, 2 x par jour. Suivi : 12 semaines 2 critères de jugement non hiérarchisés	N=83 Patients avec hypertension artérielle essentielle non compliquée	Diminution des valeurs de PAS et PAD <i>PAD</i> Prazosine LP : réduction de 103 à 84 mmHg Nicardipine : de 102 à 85 mmHg Différence : NS. <i>PAS</i> Prazosine LP : réduction de 174 à 147 mmHg Nicardipine : réduction de 180 à 154 mmHg Différence : NS. Normalisation de la pression artérielle Prazosine : 75% des patients Nicardipine : 55% des patients p=0,0389
Singleto 1989 ⁶	Etude clinique randomisée en double aveugle prazosine LP 2,5 à 20 mg/j versus placebo. Un diurétique était ajouté chez les patients avec HTA modérée. Suivi : 8 semaines <u>Critère de jugement</u> : variation de la PA	N=205 Patients avec hypertension artérielle essentielle légère à modérée (95<PAD<105 mmHg).	En monothérapie Prazosine LP 10 mg : -11,5/-10,7 mmHg, Prazosine LP 20 mg : -14,0/-10,9 mmHg Placebo : -2,3/-3,9 mmHg. P=0,01 En association prazosine GITS + diurétique Prazosine LP 10 mg : -10,6/ -9,4mmHG Prazosine LP 20 mg : -12,1/ -10,3 mmHg Placebo: -4,6/ -7,2 mmHg. P=0,05, sauf pour la PAD prazosine 10 mg versus placebo : NS

Consoli 2000 ⁸	Etude clinique randomisée en double aveugle prazosine LP 2,5 versus énalapril 10 mg Suivi : 24 semaines <u>Critère de jugement</u> : Qualité de vie évaluée via un auto-questionnaire reposant sur 22 items QVH-22 (cotation de 0=minimum à 66=excellente)	N=104 Patients avec hypertension légère à modéré (96<PAD<114 mmHg)	Efficacité sur la qualité de vie : Réduction du score global calculé sur l'ensemble de la population de 47,1 +/-8,9 à 53,4+/-8,3 au bout des 24 semaines de traitement. p<0,0001
Hanon 2000 ⁹	Etude clinique non comparative prazosine LP 2,5 à 5 mg/j. Suivi : 12 semaines <u>Critère de jugement</u> : variation de la PA	N=74 Patients diabétiques insulindépendants avec hypertension légère à modéré (90<PAD<115 mmHg, 140<PAS<180 mmHg))	Efficacité sur la pression artérielle PAS : réduction de de -13 +/- 14mmHG en position couchée et de -12+/-14mmHG en position debout (p<0,001) PAD : réduction de – 11 +/- 9 mmHg, en position couchée et de -10+/-9 mmHg en position debout, (p<0,001).
Haiat 1996 ¹⁰	Etude de suivi en vie réelle non comparative (observationnelle) Prazosine GITS 2,5 à 10 mg/j Suivi : 6 semaines <u>Critère de jugement</u> : variation de la PA et taux de patients normalisés (PAS<160 mmHg, PAD<90 mmHg)	N=74 Patients avec hypertension légère à modéré (95<PAD<114 mmHg)	Diminution de la pression artérielle PAS : réduction de 174+/-14 à 150+/-12 PAD : réduction de 103+/-6mmHG à 86+/-7 Normalisation de la pression artérielle : 89 % des patients avec PAD normalisée et 73 % des patients avec PAS et PAD normalisées.
Neimann 1989 ¹¹	Etude de suivi en vie réelle non comparative (observationnelle) Prazosine LP Suivi : 12 semaines <u>Critère de jugement</u> : taux de patients normalisés (réduction de la PAD > 10 mmHg)	N=50 Patients avec hypertension légère à modéré (80<PAD<120 mmHg)	Efficacité sur la PAS et PAD 93 % des patients avec PAD normalisée et 88% des patients avec PAD et PAS normalisées