

Université Paris Diderot, Paris 7  
Faculté de médecine Paris 7 – Site Bichat

Année 2011

Thèse

Pour le diplôme d'Etat

de

Docteur en Médecine

Par

FREISZ Charlotte

Née le 02 Octobre 1979 à Boulogne-Billancourt

Présenté et soutenue publiquement le 8 Avril 2011

**LES PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES DANS  
L'HYPERTENSION ARTERIELLE ESSENTIELLE.**

Les médecins généralistes fondent-ils leur décision sur les données validées de la science ?

Président de thèse : Professeur MOULY Stéphane.

Directeur de thèse : Docteur WASNIEWSKI Alain.

DES de Médecine générale.

À mon directeur de thèse,

Dr Alain WASNIEWSKI  
Médecin généraliste.

*Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse.  
Merci pour cette collaboration sur ce projet et pour toutes les subtiles  
corrections.*

À mon Président de Thèse,

Pr Stéphane MOULY  
Professeur en médecin Interne

*Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'être mon président de thèse.*

Aux membres de notre jury,

Monsieur le Pr MOULY Stephane

Monsieur le Pr JUVIN Philippe

Monsieur le Pr CASALINO Enrique

*Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de faire partie du jury de ce travail.*

À Brigitte, ma pama sans qui je n'en serai pas là... Merci pour tout.

À Virginie, Ophélie, qui comptent beaucoup pour moi.

À Hélène, mon amie, ma meilleure amie...

À Camille, ma sœur adorée et correctrice hors pair.

À Abel, à un travail ensemble dans l'avenir j'espère...

À Loan, Amael, Mala, pour un avenir grandissant.

À Kerpi, Noisette, Icare, Perle, Quick, Queen, Pyrus, Valgrant ... et tous les autres bien sur.

À Mr Pesty François, pour toutes ses informations données, et de m'avoir accorder de votre temps.

Au Dr Resche-Regon et Melle Mignot Cécile, sans qui ce travaille n'aurait pas pu aboutir. Merci de m'avoir accorder de votre temps, merci pour votre aide et disponibilité.

À tous les médecins ayant participé à cette étude.

## Le Serment d'Hippocrate.

« *Primum non nocere.* »

*« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.*

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »*

Selon l'article L.4113-13 du Code de la santé publique :

*« Les membres des professions médicales qui ont des liens avec des entreprises et établissements produisant ou exploitant des produits de santé ou des organismes de conseil intervenant sur ces produits sont tenus de les faire connaître au public lorsqu'ils s'expriment lors d'une manifestation publique ou dans la presse écrite ou audiovisuelle sur de tels produits.*

*Les manquements aux règles mentionnées à l'alinéa ci-dessus sont punis de sanctions prononcées par l'ordre professionnel compétent. ».*

Je déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec les industries pharmaceutiques, ni avec aucune association particulière, ni avec aucun syndicat.

# GLOSSAIRE

ACTH : Adénocorticotrophine

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMELI : Assurance maladie en ligne

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ARAII : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2

ASMR : Amélioration du service médical rendu

ATCD : Antécédent

AVC : Accident cardiovasculaire cérébrale

BB : Béta-bloquant

BMJ : British Medical Journal

CAPi : Le programme d'évolution des pratiques

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CESSIM : Centre d'Etudes Sur les Supports de l'Information Médicale

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNGE : Collège Nationale des Généralistes Enseignants

CNRS : Centre Nationale de la recherche scientifique

CREDES : Centre de recherche, d'études et de documentation en économie de la santé

DAM : Délégués médicaux de l'assurance maladie

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DGS : Direction Générale de la Santé

DPLI : Déclaration Publique des Liens d'Intérêts

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Évaluation et des Statistiques

EBM : Evidence Base Médecine

ECG : Electrocardiogramme

EIM : Epaisseur intima-média

EMA : l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments

ESC : Européan society of cardiology

ESH : Européen Society of Hypertension

FMC : Formation médicale continue

FORMINDEP : Pour une FORMation et une information médicales INDEPendientes de tout autre intérêt que celui de la santé des personnes

FDA : Food and Drug administration

FDR : Facteur de risque

FDRCV : Facteurs de risque cardio-vasculaires

FMC : Formation médicale continue

GERS : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques

HAS : Haute Autorité de Santé

HCAAM : Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance Maladie

HDL : High density lipoprotein (Lipoprotéine de haute densité)

HTA : Hypertension artérielle

HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

IC : Intervalle de confiance

ICa : Inhibiteur calcique

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IGAS : Inspection générale des affaires sociales

IMC : Indice de masse corporelle

INIST : Institut de l'Information Scientifique et Technique

INVS : Institut national de veille sanitaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

JNC : Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure

LDL : Low density lipoprotein (Lipoprotéine de basse densité)

LEEM : Les Entreprises du médicament

MAPA : Mesure ambulatoire de la pression artérielle

M.A.FORM : Association de FMC agréée CNFMC-FAF-OGC

MG : médecin généraliste

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

MIBG : Méta-iodobenzylguanidine

MMSE : Mini Mental State Examination

NST : Nombre de sujet à traiter

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd ratio

PA : Pression artérielle

PAD : Pression artérielle diastolique

PAS : Pression artérielle systolique

PECH : Programme Educatif Canadien sur l'Hypertension

PUPPEM : Pour Une Prescription Plus Efficente du Médicament

RR : risque relatif

SAS : Syndrome apnée du sommeil

SASPAS : Stage Autonome en Soins Primaire Ambulatoire Supervisé

SMR : Service médicale rendu

SFMG : Société Française de Médecine Générale

UFC-Que choisir : Union française des consommateurs Que choisir

USA : United State of America

VM : Visiteurs médicaux

# SOMMAIRE

GLOSSAIRE .....	p 7
INTRODUCTION.....	p 17
Première PARTIE : ETATS DES CONNAISSANCES.....	p 21
I- Rappels : l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte.....	p 22
1- Epidémiologie.....	p 22
2- Définition.....	p 24
3- Diagnostic de l'hypertension artérielle essentielle.....	p 27
3-1. Mesure de la PA.....	p 27
3-1.1 Mesure de la PA en consultation.....	p 27
3-1.2 Autres méthodes de mesure de la PA.....	p 30
- L'automesure.....	p 31
- La MAPA ou holter tensionnel.....	p 33
3-2. Éliminer les causes secondaires d'HTA.....	p 35
3-2.1. Les maladies rénales.....	p 36
3-2.2. HTA réno-vasculaire.....	p 36
3-2.3. Phéochromocytome.....	p 37
3-2.4. Hyperaldostéronisme primaire.....	p 38
3-2.5. Hyperminéralocorticisme.....	p 38
3-2.6. Syndrome d'apnée du sommeil.....	p 39
3-2.7. Coarctation de l'aorte.....	p 39
3-2.8. HTA induite.....	p 40
4- Evaluation du risque cardiovasculaire global.....	p 40
4-1. Définition.....	p 40
4-2. Méthode d'évaluation.....	p 41
4-3. Les facteurs de risque cardiovasculaires.....	p 42
4-4. Recherche d'un retentissement sur les organes cibles.....	p 44
4-4.1. Le cœur : hypertrophie ventriculaire gauche.....	p 44
4-4.2. Les vaisseaux.....	p 45
4-4.3. Le rein.....	p 45
4-4.4. Les yeux.....	p 47
4-4.5. Le cerveau.....	p 48
4-5. Évaluation du niveau de risque.....	p 48

4-6. Limites.....	p 50
5- Bilan initial.....	p 51
6- Prise en charge thérapeutique.....	p 53
6-1. Objectifs thérapeutiques.....	p 54
6-2. Moyens thérapeutiques.....	p 57
5-2.1. Règles hygiéno-diététiques.....	p 57
5-2.2. Traitements pharmacologiques.....	p 59
6-3. Initiation du traitement.....	p 60
5-3.1. Quand initier le traitement ? .....	p 60
5-3.2. Quel objectif ? .....	p 61
5-3.3. Pour combien de temps ? .....	p 61
6-4. Stratégie thérapeutique.....	p 62
6-5. Surveillance du traitement.....	p 63
7- Implications économiques de la prise en charge de l'HTA.....	p 65

## II- Quelles sont les données validées de la science concernant les différents traitements pharmacologiques dans la prise en charge de l'HTA essentielle ? ..... p 69

1- Méthodologie.....	p 69
1-1. Sources d'informations.....	p 69
1-1.1. Revue médicale.....	p 70
1-1.2. Internet.....	p 71
1-2. Stratégies de recherche documentaire.....	p 71
1-3. Stratégies d'analyse.....	p 72
2- Les données exploitables des grands essais cliniques.....	p 73
2-1. Intérêts des essais cliniques.....	p 73
2-1.1. Heuristiques.....	p 73
2-1.2. AMM.....	p 74
2-1.3. EBM.....	p 74
2-1.4. L'information.....	p 75
2-1.5. Lutte contre « l'orphelinat ».....	p 75
2-2. Les limites.....	p 75
2-2.1. Sur le plan général.....	p 75
2-2.2. Dans le cadre de l'HTA.....	p 76
2-3. Analyse des essais cliniques.....	p 79
2-3.1. HTA essentielle peu ou pas compliquée.....	p 80
- Place des diurétiques.....	p 80
- Place des IEC.....	p 83
- Place des Inhibiteur calciques.....	p 88
- Place des AAIL.....	p 91
- Place des bêtabloquants.....	p 95
2-3.2. HTA chez le sujet âgé.....	p 96
2-3.3. HTA et prévention primaire.....	p 99

- HTA et prévention primaire des AVC.....	p 100
- HTA et prévention primaire des coronaropathies.....	p 102
- HTA et prévention primaire des insuffisances cardiaques.....	p 103
2-3.4. HTA et diabète : quelques mots.....	p 103
2-4. Les méta-analyses.....	p 105
2-4.1. Définition.....	p 105
2-4.2. Les limites.....	p 105
2-4.3. Les résultats dans l'HTA essentielle non ou peu compliquée.....	p106
2-5. Financements et liens d'intérêts.....	p 111
2-5.1. L'investissement des industries pharmaceutiques dans les essais.....	p 111
2-5.2. La déclaration des conflits d'intérêts.....	p 113
3- Les Recommandations.....	p 115
3-1. Internationales de l'OMS 1999.....	p 116
3-2. Américaines JNC7 2003.....	p 118
3-3. Françaises HAS 2005.....	p 119
3-4. Européennes : ESH 2007.....	p 121
3-5. Canadienne PECH 2009.....	p 123

Seconde PARTIE : ENQUETES AU PRES DE 381 MEDECINS GENERALISTES DU VAL  
D'OISE.....p 125

I- Objectifs.....p 126

II- Méthodologie.....p 127

1. Population étudiées.....	p 127
1-1. Critères d'inclusion.....	p 127
1-2. Critères d'exclusion.....	p 127
2. Variables à étudier.....	p 128
3. Élaboration d'un questionnaire.....	p 128
4. Diffusion du questionnaire et recueil de réponses.....	p 129
1-1. Principe technique.....	p 130
1-2. Démarche de diffusion du questionnaire.....	p 130
1-3. Recueil des réponses.....	p 132
5. Saisie et analyse des données.....	p 133

III- Résultats.....p 137

1- Sur l'ensemble des données de la population étudiée.....	p 137
---	-------

1-1. Questions relatives au médecin.....	p 137
1-2. Questions relatives à l'initiation thérapeutique médicamenteuse en première intention.....	p 138
1-2.1. Choix des classes thérapeutiques.....	p 138
1-2.2. Modalité d'initiation thérapeutique par le médecin généraliste.....	p 140
1-3. Questions relatives à la connaissance de l'étude ALLHAT.....	p 140
1-4. Questions relatives aux sources d'informations.....	p 140
1-4.1. Internet.....	p 141
1-4.2. Revues médicales.....	p 142
1-4.3. Visiteurs médicaux des industries.....	p 142
1-4.4. Correspondant cardiologue.....	p 143
1-4.5. Les autres sources d'informations.....	p 143
1-5. Question relative à l'adhésion à une société savante ou association de santé.....	p 143
2- Résultats par sous-groupes.....	p 143
2-1. Influence de l'âge.....	p 143
2-2. Influence du sexe.....	p 144
2-2.1. Dans le choix de la molécule en première molécule.....	p 144
2-2.2. Sur l'initiation du traitement en première intention.....	p 144
2-2.3. Sur la connaissance de l'étude ALLHAT.....	p 145
2-3. Influence de l'année d'installation.....	p 145
2-3.1. Sur le choix de la molécule en première intention.....	p 145
2-3.2. Sur la fréquence d'initiation du traitement en 1ère intention.....	p 146
2-3.3. Sur la connaissance de l'étude ALLHAT.....	p 146
2-4. Influence de la connaissance de l'étude ALLHAT.....	p 146
2-4.1. Sur le choix de la molécule en 1 <sup>ère</sup> intention.....	p 146
2-4.2. Sur la fréquence d'initiation du traitement en première intention.....	p 147
2-5. Influence du type de source d'information.....	p 147
2-5.1. Sur le choix de la molécule en première intention.....	p 147
2-5.2. Sur la fréquence d'initiation du traitement en première intention.....	p 151
2-5.3. Sur la connaissance de l'étude ALLHAT.....	p 152
2-6. Influence du statut du médecin.....	p 153
Troisième PARTIE : DISCUSSION.....	p 155
I- Sur la méthode.....	p 156
1- Choix des questions.....	p 156
2- Diffusion du questionnaire.....	p 156

3- Biais.....	p 158
3-1. De recrutements.....	p 158
3-1.1 Du lieu d'exercice des généralistes.....	p 158
3-1.2. Listing des médecins généralistes.....	p 158
3-1.3. Étude de faisabilité.....	p 158
3-1.4. Non réponse.....	p 158
3-2. Refus.....	p 159
3-3. Absence de réponse.....	p 159
3-4. Recueil de données.....	p 161
3-4.1. Lié au taux de participation.....	p 161
3-4.2. Lié au différent mode de réponse au questionnaire.....	p 161
3-5. Lié au questionnaire.....	p 162
3-6. Lié à l'analyse statistique.....	p 163
II- Sur les prescriptions des médecins généralistes.....	p 165
1- Quelle est la molécule la plus prescrite ? .....	p 165
1-1. Analyse des résultats.....	p 165
1-2. Comparaison aux données nationales : distribution attendue.....	p 167
1-3. Comparaison aux données validées de la science : distribution inattendue.....	p 171
2- Quels sont les déterminants qui justifient la prescription des MG ? .....	p 173
2-1. Analyse des résultats.....	p 173
2-2. L'importance des caractéristiques du médicament dans le choix du traitement initié.....	p 176
2-3. L'importance des facteurs de risque cardio-vasculaires associés et du terrain du patient.....	p 179
2-3.1. Dans le choix de la molécule prescrite par le MG en 1 <sup>ière</sup> intention.....	p 179
2-3.2. Dans la demande d'avis au cardiologue par le MG.....	p 181
2-4. Importance limitée des données de la science.....	p 183
III- Sur les sources d'informations des MG.....	p 185
1- Quelles sont les principales sources d'information ? .....	p 185
1-1. Analyse des résultats.....	p 185
1-2. Des sources majoritairement non indépendantes.....	p 187
1-2.1. Les revues médicales.....	p 188
1-2.2. Le correspondant cardiologue.....	p 190
1-2.3. Les visiteurs médicaux des industries pharmaceutiques.....	p 192
1-2.4. La HAS.....	p 194
1-2.5. Les FMC et congrès médicaux.....	p 196
1-2.6. Internet.....	p 198
2- Une connaissance limitée de l'étude ALLHAT.....	p 200
2-1. Analyse des résultats.....	p 200

2-2. Les essais cliniques : une source d'information rarement prise en compte.....	p 205
2-2.1. Par manque de temps.....	p 205
2-2.2. Analyse et diffusion par d'autres intermédiaires des résultats des études : information secondaire.....	p 207
3- Des influences sous-estimées par les MG.....	p 208
3-1. Impact des VM.....	p 209
3-2. Absence d'impact des DAM.....	p 214
3-3. Impact des Revues médicales.....	p 217
3-3.1. Impact des Revues médicales indépendantes.....	p 218
3-3.2. Impact des Revues médicales non indépendantes.....	p 219
3-4. Impact des Recommandations de la HAS.....	p 221
3-5. Quel est l'impact des congrès médicaux et FMC conventionnelles ?.....	p 223
3-6. Quel est l'impact des cardiologues ? .....	p 224
 CONCLUSION.....	 p 227
 <u>Annexe n°1</u> : Outils pour la lecture critique d'article.....	 p 231
<u>Annexe n°2</u> : Le questionnaire de l'étude (version papier).....	p 232
<u>Annexe n°3</u> : Rapport d'analyse statistique de l'étude.....	p 235
 BIBLIOGRAPHIE.....	 p 244
 <u>Tableau n°1</u> : Stratification du risque pour quantifier le pronostic d'un patient atteint d'une hypertension artérielle.....	 p 49
 <u>Tableau n°2</u> : Réduction de mortalité, d'affections coronariennes, d'AVC et d'événements cardiovasculaires avec les thiazides, les IEC, les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques versus placebo ou absence de traitement.....	 p 109
 <u>Tableau n°3</u> : Effet de l'essai ALLHAT sur la prescription de 2 antihypertenseurs en France.....	 p 204
 <u>Graphique n°1</u> : Répartition de la population des MG par âge.....	 p 136
<u>Graphique n°2</u> : Répartition de la population des médecins par sexe.....	p 137
<u>Graphique n°3</u> : IEC et Sartans-Antihypertenseur. Montants remboursés (en euros) D'après MEDICAM 2001-2008.....	p 170
<u>Graphique n°4</u> : Partenaires industriels de la Fondation de recherche sur l'HTA.....	p 200

# **INTRODUCTION**

L'hypertension artérielle (HTA) est un problème de santé publique.

La recherche reste active dans ce domaine afin d'en optimiser la prise en charge et d'en prévenir les complications, en particulier cardiovasculaires qui sont la seconde cause de mortalité en France (1).

En 2000, dans le monde, on estime à environ 26.4 % la proportion d'hypertendus, touchant autant les hommes que les femmes (respectivement 26 et 26,1%), pourcentage qui pourrait augmenter à 29.2% d'ici 2025 et atteindre 1,56 milliard d'individus.

Parmi les 972 millions d'adultes hypertendus, 333 millions, soit 34,3 %, proviennent des pays développés, et 639 millions, soit 65,7 %, sont issus des pays en voie de développement (2).

L'HTA serait responsable de 7,1 millions de décès prématurés par an dans le monde et de 64 millions de jours d'invalidité. Elle serait la cause de près de la moitié des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des accidents cardiaques (3).

Même dans les pays les plus pauvres, les facteurs de risque liés aux maladies non contagieuses comme l'HTA, l'hypercholestérolémie et le tabagisme sont à l'origine de maladies chroniques et de décès prématurés. En fait, ces trois facteurs de risque combinés sont responsables de 65% de la totalité des maladies cardio-vasculaires chez les plus de 30 ans (4).

Comme l'a montré l'étude de Framingham (5), l'HTA agit comme un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, susceptible d'entraîner des complications graves, tant au niveau cardiaque et cérébral que rénal et vasculaire périphérique.

En effet, le risque relatif des sujets hypertendus par rapport aux sujets normotendus est :

- multiplié par huit pour les AVC,
- multiplié par trois pour les cardiopathies ischémiques,

- multiplié par plus de cinq pour l'insuffisance cardiaque congestive,
- multiplié par trois pour la claudication intermittente.

À la lueur de ces chiffres, on comprend l'investissement des scientifiques multipliant les études, déjà nombreuses, sur les différents stades de la prise en charge de l'HTA, allant du diagnostic à la thérapeutique.

Les avancées permanentes permettent de repousser les limites, de mieux prévenir et de mieux vivre. Cependant, ces avancées sont-elles toujours raisonnables et applicables ?

En ce qui concerne les médicaments, les nouveautés et avancées thérapeutiques sont tributaires des industries pharmaceutiques qui les financent. Au vu de ces chiffres, on comprend aussi l'investissement des industriels. Quel gain économique majeur pour celui qui trouvera une nouvelle molécule, toujours plus efficace et sans effets secondaires...

Les industries pharmaceutiques sont des commerces et il n'y a pas toujours un bénéfice pour la santé.

Récemment, le scandale du Médiator® en est un bel exemple. Dans un autre genre, l'histoire de l'Hygroton® ou chlortalidone en DCI en France, retiré du marché français en 2001, parce que son prix très bas ne permettait pas les mêmes profits qu'avec les nouveaux médicaments (6). Or il s'agit d'un médicament utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle, ayant fait la preuve de son efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire (66), bien plus que de nouvelles molécules qui apparaissent sur le marché.

Le médecin généraliste (MG) se trouve, entre autres, au carrefour de l'information médicale innovante et du patient. Il subit en permanence des influences de tout type et notamment des industries pharmaceutiques. Mais en a-t'il toujours conscience ?

Pour ce qui est de l'HTA, il est le plus souvent en première ligne pour la dépister et la diagnostiquer. Pour chercher une cause, instaurer des règles hygiéno-diététiques, re-contrôler la tension artérielle et introduire si nécessaire une molécule en première intention. Puis, pour contrôler l'efficacité thérapeutique, surveiller la biologie... Au moment de l'instauration d'un médicament en première intention, on peut penser que le généraliste évalue la situation dans sa globalité pour chaque patient et qu'il prescrit une molécule selon ses connaissances.

Le but de ce travail est de faire un état des lieux concernant les molécules les plus prescrites en première intention, dans la prise en charge de l'HTA, par les médecins généralistes installés dans le Val d'Oise en 2010, ainsi que les déterminants du choix.

Est-ce que les données recueillies sont en adéquation avec les données validées de la science ?  
Quels sont les déterminants des prescriptions des MG ? Quels sont les facteurs qui influencent la pratique des MG ?

Autant de questions auxquelles nous tenterons d'apporter une réponse après avoir procédé à un bref rappel de la prise en charge de l'HTA et des principales classes médicamenteuses. Puis une mise au point sur les données validées de la science concernant la prise en charge thérapeutique médicamenteuse en première intention de l'HTA essentielle de l'adulte non ou peu compliquée. Enfin, ce travail servira de base et de référence pour évaluer les pratiques, et à partir de complément d'information recueillie via le questionnaire envoyé aux MG, à comprendre les déterminants et les différents facteurs les influençant dans leur pratique.

**Première PARTIE :**  
**ÉTATS DES LIEUX DES CONNAISSANCES.**

# **I- Rappels : l'HTA essentielle de l'adulte.**

## **1- Epidémiologie.**

Selon l'INVS (1), les maladies cardio-vasculaires sont responsables de 147 000 décès chaque année en France (29% de la mortalité globale). Les maladies cardiovasculaires sont la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité chez la femme (31,7%) et la 2<sup>nd</sup> cause de mortalité chez l'homme (26,4%) après les cancers (34,5%).

Les données épidémiologiques françaises concernant la prévalence de l'HTA restent assez parcellaires. Les chiffres de prévalence de l'HTA sont un peu différents selon le type d'étude considérée (études de suivis en médecine générale, patients vu dans cadre de la médecine du travail, enquête...).

Selon le Haut Comité de santé publique, en 2002, l'HTA touche environ 7 millions de patients et génère la prescription de médicaments antihypertenseurs pour un coût équivalent à 4 milliards d'euros par an (7).

Selon une analyse de la Caisse nationale d'Assurance maladie en 2006, le nombre de patient traité pour HTA en France est estimé à 10,5 millions (8,9). Ces données sont établies à partir de remboursement de médicaments ce qui peut surestimer la prévalence de l'HTA puisque certains médicaments peuvent être utilisés dans d'autres indications.

Toujours en 2006, à partir des données de remboursement de la population du régime général, la prévalence était estimée à près de 23% versus 17% dans les années quatre-vingt-dix. Cette augmentation de la prévalence de l'HTA traitée résulte de facteurs démographiques, épidémiologiques (progression de l'obésité et du diabète fréquemment associés à l'HTA),

mais aussi sans doute d'une meilleure prise en charge de l'HTA dans la population française. Dans les années quatre-vingt-dix, la part de l'hypertension non diagnostiquée était estimée, en France, autour de 50% (8). Il faut rajouter à cela la diminution du seuil d'HTA à partir duquel il semble nécessaire de traiter entraînant évidemment une augmentation de la prévalence de l'HTA.

Selon l'Etude nationale nutrition santé (10), réalisée en France Métropolitaine entre 2006 et 2007, la prévalence de l'HTA s'établit à 31,0 %. Elle est significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Pour la classe d'âge 35-74 ans, la prévalence de l'HTA chez l'homme est de 45,2 % et chez la femme de 35,4 %. Ces chiffres sont comparables aux études faites dans les pays européens et aux USA.

La prévalence de l'HTA augmente aussi de manière prononcée avec l'âge, atteignant les deux tiers (67,3 %) de la population âgée de 65 à 74 ans (7).

En 2009, l'étude FLASH (11), réalisée sur un échantillon représentatif de la population des plus de 35 ans à partir d'un interrogatoire par voie postale de 4500 individus issus du panel Access Santé de TNS Sofres, rapporte que le nombre d'individu hypertendu traité de plus de 35 ans est estimé à 10,8 millions, ce qui représente selon eux 30% de la population étudiée.

Aux USA, l'HTA touche environ 50 millions d'individus (12) et 972 millions de personnes adultes dans le monde entier.

Par ailleurs, des données récentes provenant de l'étude de Framingham suggèreraient que les personnes ayant une pression artérielle (PA) normale à 55 ans ont 90% de risque de développer une HTA.

Enfin, l'HTA est essentiellement prise en charge par les généralistes. Une consultation sur

cinq serait en rapport avec la prise en charge de l'HTA en médecine ambulatoire (7). C'est l'une des situations les plus fréquemment rencontrées en médecine générale, pluriquotidienne. Entre 2000 et 2006, le taux de patients hypertendus ayant consulté un cardiologue libéral dans l'année a toujours été compris entre 8 et 9% (8).

## **2- Définition.**

Initialement, l'HTA pouvait être considérée comme une maladie parce qu'elle était identifiée à partir de situations où la personne concernée se sentait spontanément malade. Avec le dépistage généralisé et la mise en oeuvre précoce de traitements efficaces, le caractère symptomatique est moins fréquent.

À ce jour, l'HTA pourrait être définie comme une pression artérielle mesurée trop élevée. Elle constitue en elle-même une pathologie, peut-être le symptôme évocateur d'une maladie sous-jacente et enfin est un facteur de risque cardiovasculaire majeur évitable et curable.

Il existe une relation continue entre le niveau de PA et le risque cardiovasculaire à partir de 115/75 mmHg. Certains experts considèrent même que l'hypertension devrait être calculée à partir du niveau optimal de la systolique, pour lequel le plus bas niveau de risque est observé, c'est-à-dire 115 mmHg, ce qui revient à considérer 90 % des individus comme hypertendus (13).

Cependant, les dernières données épidémiologiques (jusqu'à l'âge de 89 ans) ne permettent pas de déterminer avec précision une valeur seuil pour définir l'HTA (7).

Le choix d'une valeur seuil de PA pour définir l'HTA est arbitraire, mais cette option présente certains avantages. Même s'agissant d'une HTA essentielle, les praticiens ont besoin d'une cible « opérationnelle » permettant de guider la prise en charge, ce que n'apporte pas la

simple notion d'une relation continue entre la PA et le risque cardiovasculaire (7).

Cette valeur seuil a été définie comme un consensus et a été revue à la baisse ces dernières années sans qu'aucune preuve n'ait été apportée (14).

Il est actuellement de 140/90 (7,9,12), alors que selon plusieurs sources la définition opérationnelle de l'HTA reste inchangée : PA supérieure ou égale 160/95 mmHg dans la population générale et 140/80 mmHg chez les diabétiques et après accident vasculaire cérébral (14).

En 1999, la définition retenue par la British Hypertension Society était celle d'instaurer un traitement antihypertenseur lorsque la PA systolique est supérieure ou égale à 160 mmHg ou diastolique supérieure ou égale à 100 mmHg lors de mesures répétées. Les objectifs de traitement étaient ceux validés par les essais cliniques. Les résultats des essais cliniques publiés depuis ne remettent pas en question ces seuils qui restent d'actualité (PROGRESS, LIFE, ANBP2...) (14, 15).

En 1999, une synthèse de la revue Prescrire de 15 essais comparatifs randomisés ayant évalué l'effet des médicaments antihypertenseurs sur la morbidité et la mortalité a été effectué. Dans ces essais, un bénéfice clinique d'un traitement antihypertenseur est apparu (chez des patients n'ayant ni diabète, ni complication) lorsque la PA, lors de l'inclusion, était de plus de 160/95 mmHg et que l'objectif était d'abaisser la PA en dessous de 150/90 mmHg (14).

Cependant en 1999, un groupe de travail réuni sous l'égide de l'OMS et de l'International Society of Hypertension (WHO-ISH) a proposé une modification de la définition de l'HTA de l'adulte comme une PA moyenne supérieure à 140/90 mmHg (14, 15). Selon ce groupe, l'objectif du traitement devait être de ramener la PA en dessous de 130/85 mmHg pour les diabétiques de type 2, et en dessous de 140/90 mmHg pour les adultes et les personnes âgés.

Cette stratification a été construite sur les résultats de l'étude HOT en ce qui concerne le sous-groupe des diabétiques (14, 17). Le seuil de 140/90 mmHg est pragmatique et extrapolé à l'ensemble des patients hypertendus, construit à partir de données épidémiologiques, sans confirmation de leur intérêt pratique par des essais comparatifs d'interventions (14, 16).

Il est à noter que le seuil de PA à obtenir chez le diabétique de type 2 n'a pas été confirmé par les résultats de la récente étude ACCORD (18, 19) où il n'y a aucun bénéfice à abaisser la PA sous le seuil de 120/80 mmHg versus 140/80 mmHg.

Des données provenant de l'étude de Framingham suggèrerait que pour les personnes ayant une PA normale de 55 à 65 ans (1 298 patients inclus dans l'étude), le risque de développer une HTA ultérieure était de 90 % et le risque de recevoir un traitement antihypertenseur était de 60 % (20).

Ainsi, les recommandations américaines (12) ont introduit la notion de pré-hypertension définie par une PAS 120-139 et PAD 80-89 mmHg, dans le but de réduire l'apparition de l'HTA par la généralisation des mesures hygiéno-diététiques dans cette population. Il n'est cependant pas démontré que ces mesures aient un effet positif sur le risque d'HTA et plus généralement aient un effet favorable en termes de santé publique.

L'HTA étant définie en grade à partir du seuil de 140/90 mmHg.

Le même seuil de 140/90 mmHg a été repris par l'ESC de 2003 puis de 2007 (21), l'ANAES en 2000 (22) et la HAS dans son actualisation des recommandations en 2005 (7). Dans les directives, il est mentionné qu'il convient d'atteindre des valeurs tensionnelles inférieures à 140 mmHg pour la systolique, et à 90 ou 85 mmHg pour la diastolique. Cependant, l'ESC en 2007 rappellent que le seuil d'hypertension et la nécessité d'un traitement médicamenteux doit être considéré comme flexible, et basé sur le niveau et le profil du risque cardiovasculaire.

L'objectif principal du traitement de l'HTA n'est pas de faire baisser la PA en dessous d'un seuil, mais d'obtenir une réduction du risque cardiovasculaire par une intervention ayant une balance bénéfice-risque favorable (14).

### **3- Diagnostic de l'HTA essentielle.**

#### **3-1. Mesure de la pression artérielle.**

La PA est caractérisée par de larges variations spontanées, au fil de la journée, d'un jour à l'autre, d'un mois à l'autre. Le diagnostic d'hypertension ne peut donc être fondé que sur des mesures multiples, effectuées à différentes occasions et sur une certaine période de temps (7,9,13).

La mesure peut être effectuée par le médecin ou par une infirmière lors de la consultation. Elle peut aussi être réalisée par le patient lui-même au domicile (automesure), ou automatiquement sur 24h (MAPA).

Rappelons que c'est la mesure par manomètre qui a été utilisée pour inclure les hypertendus dans la plupart des essais thérapeutiques cliniques (14).

##### **3-1.1. Mesure de la pression artérielle en consultation.**

La mesure de la PA est un geste banal, mais délicat si l'on veut réellement qu'il permette une prise de décision, car les causes d'erreurs sont nombreuses.

La PA au cabinet peut être mesurée avec un appareil à mercure, un appareil anaéroïde ou un appareil électronique. Les appareils à mercure sont considérés comme le *gold standard* mais

ces appareils sont amenés à disparaître progressivement dans beaucoup de pays européens (7,21).

Une bonne mesure est conditionnée par l'utilisation d'un manomètre bien étalonné, bien entretenu (contrôlé périodiquement) et par l'emploi de brassards de taille adapté à celle du bras du patient : utiliser un brassard standard, mais disposer de brassard plus grand ou plus petit pour les bras gros ou minces, respectivement et utiliser le plus petit brassard pour les enfants (7,21). L'utilisation d'un brassard trop serré peut conduire à une surestimation de la pression artérielle et inversement (7).

La PA est mesurée chez un patient au repos, dans une ambiance calme, à distance d'événements qui peuvent la faire varier. Le patient doit être assis ou allongé depuis plusieurs minutes avant de commencer la mesure (7,21).

Le brassard doit être au niveau du cœur, quelle que soit la position du corps, sur un bras totalement nu, le stéthoscope étant posé sur l'artère humérale. La PAS et la PAD sont identifiées par les phases I et V de Korotkoff (7,21).

Une mesure précise impose au moins deux mesures à au moins trois minutes d'intervalles, et de répéter les mesures si les deux premières sont très différentes.

Lors de la première consultation, la PA doit être mesurée aux deux bras pour dépister de possibles différences liées à une pathologie vasculaire : il a été proposé d'explorer le patient à la recherche d'anomalies vasculaires si la différence entre les 2 bras est  $> 20$  mmHg pour la systolique et/ou  $> 10$  mmHg pour la diastolique lors de 3 mesures consécutives.

S'il existe une différence de PA entre les 2 bras, les mesures ultérieures devront être faites sur le bras où la valeur tensionnelle la plus élevée a été retrouvée (7).

Il faut mesurer la PA en position debout à la recherche d'une hypotension orthostatique, notamment chez les patients à risque d'hypotension (diabétiques, sujets âgés même en l'absence de dysautonomie connue ou de diabète), qu'ils reçoivent ou non un traitement antihypertenseur.

Le diagnostic d'hypertension ne peut être fondé que sur des mesures multiples, effectuées à différentes occasions et sur une certaine période de temps. Si la pression artérielle n'est que modestement élevée, ces mesures répétées doivent être poursuivies sur une période de plusieurs mois, pour définir le mieux possible la PA « usuelle » du patient. À l'inverse, cette période d'observation doit être réduite (semaines, voire jours) si les chiffres sont plus élevés (pour une PA mesurée  $\geq 180/110$  mmHg, il est recommandé de reconstrôler la PA dans les 15 jours), si le niveau de risque cardiovasculaire est élevé, ou si une atteinte d'organes cibles est déjà présente.

Il a été montré que la répétition des mesures de la PA et des consultations permet de réduire la variabilité de la PA, avec pour conséquence un diagnostic d'HTA plus fiable (moins de faux négatifs et moins de faux positifs) (7).

En général, le diagnostic d'hypertension doit être basé sur un minimum de 2 mesures par consultation, et au moins 2 à 3 consultations. Une décision ne peut-être prise dès la première consultation que dans les cas manifestement sévères (21).

L'HTA est définie de façon consensuelle par une PAS supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une PAD supérieure ou égale à 90 mmHg, mesurées au cabinet médical, et confirmées (7,21).

Chez les sujets tout-venant, le groupe de travail d'évaluation des préventions aux Etats-Unis d'Amérique (US Preventive Services Task Force) recommande la mesure systématique de la PA chez les sujets âgés de plus de 18 ans, dans le but de dépister l'HTA, sans pouvoir

proposer d'intervalle optimal entre chaque prise, en l'absence de données solides (23).

Un suivi de cohorte d'adultes ayant une PA normale montre qu'en l'absence de problèmes cardiovasculaires ou de signe fonctionnel, la mesure standardisée de la PA devrait être annuelle seulement chez ceux qui risquent de dépasser le seuil incitant à une prise en charge dans l'année, à savoir chez les plus de 65 ans, ou à tous les âges lorsque la dernière mesure de la PA a été supérieure à 130/85 mmHg (14).

Il existe des biais dans la mesure de la PA qui peuvent modifier l'estimation de celle-ci, notamment le temps de dégonflage du ballon, les ajustements au chiffre rond sont les plus fréquents, ils sont médecins dépendants.

Et il y a ceux qui sont patients dépendants comme l'effet blouse blanche ou l'HTA masquée.

Autant de situation que d'autres méthodes de mesure de la PA peuvent dépister.

### 3-1.2. Autres méthodes de mesures de la pression artérielle.

Il s'agit de la mesure ambulatoire de la pression artérielle par le patient ou automesure et de la MAPA ou Holter tensionnel.

Ces compléments à la mesure conventionnelle permettent d'éviter les erreurs de diagnostic par excès (HTA blouse blanche) ou par défaut, plus rares (HTA masquée ou ambulatoire isolée), et de s'assurer de la permanence de l'HTA.

L'« HTA blouse blanche » est définie par une PA au cabinet supérieure à 140/90 mmHg alors que la PA ambulatoire est inférieure à 135/85 mmHg. Elle nécessite une surveillance annuelle.

Les recommandations selon la HAS (7) pour la mesure ambulatoire et MAPA sont :

- Avant de débiter un traitement en cas de PA entre 140-179/90-109 mmHg et en l'absence d'une atteinte des organes cibles, d'antécédent cardiologique ou cérébro-vasculaire, de diabète ou d'insuffisance rénale. Et chez le sujet âgé, après s'être assuré de sa faisabilité, où la fréquence de l'effet blouse blanche et la variabilité tensionnel sont augmentées.
- À tout moment de la prise en charge, en cas d'HTA résistante et dans l'évaluation thérapeutique.

La MAPA est plus particulièrement indiquée pour évaluer le mode de variation de la PA nocturne, pour rechercher une variabilité inhabituelle, par exemple au cours d'une dysautonomie diabétique ou primitive, chez les patients atteints d'un syndrome d'apnée du sommeil ou chez les patients insuffisants rénaux chroniques et dans les cas où l'automesure n'est pas réalisable.

#### *- L'automesure.*

Il s'agit de la mesure de la PA par le patient lui-même au domicile, avec un appareil validé. La liste des appareils d'automesure validés et recommandés a été publiée par l'Afssaps et est régulièrement mise à jour. (7)

Les mesures sont effectuées au calme, chez un patient assis depuis plusieurs minutes (21). Le patient doit avoir été formé à la mesure de la PA, et informé sur la variabilité des résultats. On estime que 12 mesures de pression artérielle en automesure tensionnelle permettent d'avoir une idée précise du niveau tensionnel chez un patient. En pratique c'est souvent la règle des 3 qui est utilisée soit 3 mesures matin et soir sur 3 jours.

Quand le patient est sous traitement, il faut préférer les mesures avant la prise de celui-ci afin

de connaître la durée d'action du traitement.

Les seuils de PAS et PAD définissant une HTA sont plus bas que ceux utilisés en consultation : l'équivalent pour un seuil de 140/90 mmHg au cabinet est 135/85 mmHg pour l'automesure (7,21).

Cette méthode permet de mesurer la pression artérielle en dehors de la présence du médecin, ce qui évite un éventuel effet « blouse blanche », et de répéter les mesures, dans des conditions proches de la vie quotidienne, ce qui améliore le niveau de précision de l'estimation des chiffres de pression artérielle.

L'étude SHEAF (24), étude réalisée chez les patients de plus de 60 ans hypertendus, comparant la méthode de mesure de la PA en ambulatoire versus au cabinet médical, a montré que les patients avec une HTA masquée avaient un risque cardiovasculaire similaire à ceux ayant une HTA non contrôlée. Par ailleurs, si aucune différence n'a été mise en évidence entre les 2 types de mesures sur la mortalité cardiovasculaire et les décès de toutes causes, l'étude est démonstrative sur les événements cardiovasculaires (maladie coronaire, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral). L'automesure prédit mieux le risque cardiovasculaire que la mesure « classique » en consultation (7,24).

Il reste à confirmer que l'ajustement du traitement en fonction des chiffres d'automesure permet un contrôle tensionnel similaire (voire meilleur) à celui observé lorsque l'ajustement est fait en fonction de la mesure de consultation (25). Ceci pourrait amener à une meilleure utilisation des traitements.

Une étude suggère que l'automesure tensionnelle pourrait favoriser l'observance des patients, mais ceci nécessite d'être confirmé (26). Elle peut constituer un outils d'éducation thérapeutique.

Les limites de la mesure ambulatoire sont l'absence de données sur la pression artérielle nocturne. De plus, elle peut-être source d'anxiété et peut favoriser l'automédication (7). Enfin, elle n'est pas remboursée par la sécurité sociale.

*- La MAPA ou Holter tensionnel.*

L'enregistrement ambulatoire de la PA se fait à l'aide d'un dispositif à mercure, porté habituellement pendant 24h. Il est constitué d'un boîtier relié à un brassard, ce dernier étant en général mis autour du bras non dominant.

Le dispositif est programmé pour se gonfler toutes les 15 à 30 min, jour et nuit. Pour permettre une mesure fiable, le patient ne doit pas bouger le bras pendant que le brassard se gonfle et se dégonfle. En parallèle, le patient doit avoir un cahier pour noter ses activités, la durée et qualité du sommeil.

Les valeurs moyennes de pression artérielle sont plus basses qu'en consultation.

L'équivalent pour un seuil de 140/90 mmHg au cabinet médical est (moyenne des mesures) :

- MAPA éveil = 135/85 mmHg ;
- MAPA sommeil = 120/70 mmHg ;
- MAPA 24 h = 130/80 mmHg.

Six études de suivies de cohorte ont évalué le gain pronostique apporté par la MAPA. Selon celles-ci, la MAPA a apporté des renseignements supplémentaires permettant de mieux prédire la survenue d'un événement cardiovasculaire que la mesure ponctuelle en consultation. Cependant dans une seule étude de ces six études, la PA mesurée de manière ponctuelle l'a été au cours de trois consultations espacées d'un mois, alors que dans les autres, la mesure a été recueilli au cours d'une seule consultation. Il n'est donc pas réellement établi que la MAPA apporte plus d'informations que les mesures répétées lors de plusieurs

consultations (27).

L'étude PLUR Study (28) est le seul essai comparatif étudiant la MAPA versus mesures ponctuelles en consultation, en terme de prévention des événements cardiovasculaires chez les patients hypertendus, âgés de 35 à 65 ans. La durée moyenne de l'étude était de 4,7 ans, et 15% de patients inclus ont été perdus de vue. Le critère principal d'évaluation était un critère combiné de survenue d'un décès toute cause confondu, d'un IDM ou d'un AVC. Cet essai est en faveur de la MAPA, néanmoins l'absence de publication détaillée de la méthode de randomisation fragilise ce résultat (27).

La pression artérielle mesurée par MAPA serait mieux corrélée à l'atteinte des organes cibles (microalbuminurie, hypertrophie ventriculaire gauche) (7).

La MAPA a un intérêt dans la mesure de la PA nocturne. Dans la littérature publiée sur ce sujet ces dernières années, il a été rapporté que les patients ayant une pression artérielle nocturne qui reste élevée (*non dippers* : absence de baisse de la PA nocturne ou réduction de la PA < 10 % par rapport à la PA diurne) ont un plus mauvais pronostic cardio-vasculaire. (Etude Syst-Eur) (7)

Concernant la capacité de la MAPA à détecter un effet blouse blanche, deux études ont évalué la concordance de deux enregistrements de MAPA à quelques semaines d'intervalle pour le diagnostic d'« hypertension blouse blanche ». La moitié à trois quarts des patients, initialement considéré comme ayant une hypertension liée à un effet blouse blanche, semblaient avoir une HTA permanente d'après le second enregistrement de MAPA. Sous-estimer l'effet blouse blanche peut conduire à un traitement par excès, mais porter par excès le diagnostic d'hypertension par effet blouse blanche peut conduire à ne pas traiter, à tort, un patient réellement hypertendu (27).

Le holter tensionnel présente des inconvénients à type de perturbation du sommeil, douleur, gêne au cours des activités quotidiennes. Des effets indésirables locaux ont été rapportés tels que l'irritation cutanée, réaction allergique locale, hématome, œdème de l'avant-bras, et exceptionnellement des cas de bursite du coude, de neuropathie par compression nerveuse ou encore de TVP ou superficielle (7,27).

Quelle que soit la méthode de mesure de la PA, il vaut mieux prendre le temps de répéter les mesures sur plusieurs jours différents, avant de prendre une décision engageant le patient.

### **3-2. Éliminer les causes secondaires d'hypertension.**

L'HTA reste dans la majorité des cas (90%) d'étiologie inconnue, et ce malgré une recherche étiologique adaptée. On parle d'HTA essentielle.

D'une manière générale, la recherche d'une HTA secondaire est envisagée si l'interrogatoire, l'examen clinique ou les examens systématiques recommandés fournissent une orientation étiologique, ou en cas d'hypertension chez le patient jeune (< 30 ans), ou d'HTA sévère d'emblée ( $\geq 180/110$ ) ou s'aggravant rapidement ou en cas d'HTA résistante (7,21).

Les principales causes d'HTA secondaire (liste non exhaustive) sont :

- Alcool,
- HTA iatrogène (AINS, contraception oestro-progestative, corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus, vasoconstricteurs nasaux, etc.),
- Maladies rénales,
- Insuffisance rénale,
- Sténose de l'artère rénale,
- Syndrome d'apnée du sommeil,

- Hyperaldostéronisme primaire,
- Phéochromocytome,
- HTA toxique (régliste, ecstasy, amphétamines, cocaïne),
- Coarctation de l'aorte (passée inaperçue dans l'enfance).

### 3-2.1. Les maladies rénales.

Les néphropathies parenchymateuses représentent la cause la plus fréquente d'HTA secondaire (21).

Les maladies rénales seront recherchées à partir des données de l'anamnèse (antécédents familiaux et personnels), de l'examen clinique (recherche de gros rein, oedèmes des membres inférieurs) et de l'exploration biologique systématique (créatinine, calcul du débit de filtration glomérulaire, bandelette urinaire et en cas de positivité, recherche de protéinurie ou d'hématurie).

Les patients ayant une maladie rénale ou une insuffisance rénale doivent systématiquement être adressés pour avis néphrologique (7).

### 3-2.2. HTA réno-vasculaire.

C'est la seconde cause d'HTA secondaire (21).

Pour la recherche d'une HTA associée à une sténose de l'artère rénale, les signes d'orientation sont notamment :

- HTA du sujet jeune d'apparition récente et symptomatique,
- Asymétrie rénale chez un patient hypertendu,

- Altération de la fonction rénale sous un antihypertenseur bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARAII) pour les sténoses des artères rénales bilatérales,
- HTA réfractaire chez un sujet fumeur, HTA chez un patient polyvasculaire,
- Dégradation progressive de la fonction rénale chez un patient polyvasculaire,
- Oedème aigu du poumon à répétition, notamment chez le sujet âgé.

Dans 90% des cas, la cause est l'athérosclérose et plus rarement la fibrodysplasie (femme jeune sans facteur de risque).

Cliniquement on peut retrouver un souffle lombaire ou péri-ombilical et biologiquement une hypokaliémie importante avec natriurèse et kaliurèse basse.

L'existence d'une sténose ne nécessite pas toujours une revascularisation dont les indications actuelles ne sont pas clairement établies, mais dont le but est d'abord le sauvetage rénal et plus rarement le contrôle tensionnel car la revascularisation ne permet que très rarement la guérison de l'HTA (7).

### 3-2.3. Phéochromocytome.

C'est une cause rare d'HTA secondaire (21). Ce type de tumeur, majoritairement surrénalienne, reste heureusement très rare, mais est potentiellement létal (10% des cas tumeur maligne).

La recherche d'un phéochromocytome s'appuie sur l'existence de signes cliniques d'orientation à l'interrogatoire (céphalées, sueurs, palpitations) associé à l'HTA présente dans 70% des cas environ (21) et sur les examens complémentaires avec les dosages des dérivés méthoxylés des catécholamines dans le sang ou les urines. Ce sont ensuite les examens d'imagerie (scanner, scintigraphie à la MIBG) qui localiseront la tumeur.

Il faut cependant insister aussi sur la recherche d'antécédents familiaux, car il est de plus en plus reconnu que cette pathologie est héréditaire dans un pourcentage de cas dépassant les 10 % (7).

#### 3-2.4. Hyperaldostéronisme primaire.

Sa recherche est justifiée essentiellement devant l'existence d'une hypokaliémie chez un hypertendu traité (seuil : < 3,6 mmol/l) ou pas (seuil : < 3,9 mmol/l) par un diurétique.

Cliniquement, le patient présente des crampes, paresthésies et un syndrome polyuro-polydipsique (diabète insipide néphrogénique).

Son diagnostic est affirmé biologiquement par la présence d'une aldostéronémie élevée et d'un taux de rénine plasmatique basse selon des critères stricts.

Les causes sont l'adénome de Conn (30% des cas) ou hyperplasie surrénalienne (70% des cas environ) et rarement un carcinome surrénal ou pathologie autosomique dominante suppressible par les gluco-corticoides (21).

#### 3-2.5. Hyperminéralocorticisme.

L'HTA peut-être en rapport avec un hyperminéralocorticisme (maladie de Cushing, syndrome de Cushing, Cushing paranéoplasique).

Le diagnostic est facilement évoqué devant les signes physiques du patient.

Sur le plan biologique, le diagnostic est confirmé par le dosage statique et dynamique du cortisol, dosage ACTH et test de freinage. Les autres examens étant réalisés selon la

recherche étiologique.

### 3-2.6. Syndrome d'apnée du sommeil (SAS).

Le SAS est de plus en plus reconnu comme une situation associée à une HTA. Environ 60 % des sujets ayant un syndrome des apnées du sommeil sont hypertendus (7).

Le diagnostic doit être évoqué devant un patient obèse dont l'HTA est résistante au traitement médical conventionnel.

Les symptômes du SAS comportent une somnolence diurne, une difficulté de concentration, un sommeil non réparateur, des épisodes d'étouffement durant le sommeil, des apnées nocturnes dont témoigne le partenaire, une nycturie, des troubles du caractère, une diminution de la libido et un risque accru d'accident de la circulation.

Le diagnostic est réalisé par polysomnographie.

Chez le patient obèse, la perte de poids améliore le syndrome, de même qu'une respiration en pression positive.

### 3-2.7. Coarctation de l'aorte.

C'est une forme rare d'HTA, observée surtout chez l'enfant et l'adulte jeune.

Le diagnostic est clinique avec souffle cardiaque, abolition des pouls fémoraux ou retardés par rapport aux pouls radiaux. L'HTA est constaté aux membres supérieurs, tandis que la PA est basse voir non mesurable aux membres inférieures.

Après traitement chirurgical, l'HTA peut persister du fait d'une atteinte vasculaire chronique, et la poursuite d'un traitement antihypertenseur est nécessaire (21).

### 3-2.8. HTA induite.

Nombre de produits ou de médicaments peuvent augmenter la PA : l'alcool, la réglisse, les contraceptifs oraux, les AINS, cocaïne, et amphétamines, l'érythropoïétine, la cyclosporine, le tacrolimus.

L'enquête sur la prise de médicaments ou autres doit donc être soigneuse lors du premier interrogatoire, du patient, et l'usage possible de médicaments susceptibles d'influer sur la PA doit être régulièrement surveillé.

L'HTA du sujet jeune et de la femme enceinte (HTA gravidique) sont des entités particulières que nous n'aborderons pas ici.

Une fois l'HTA secondaire écartée, nous restons dans le cadre de l'HTA essentielle et il est nécessaire d'évaluer les facteurs de risque cardiovasculaires associés qui conditionneront la prise en charge de l'HTA.

## **4- Evaluation du risque cardiovasculaire global.**

### **4-1. Définition.**

L'HTA n'est qu'un des nombreux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Pendant longtemps, les recommandations sur l'HTA se sont focalisées sur les chiffres de PA comme variable principal pour fixer la nécessité et le type d'un traitement. La mesure de la PA isolée ne contribue que de façon modeste à la prédiction du risque cardiovasculaire (7,13,21). Des études épidémiologiques ont montré que s'il existe un surcroît de risque « spécifique » des chiffres de pression, le risque cardiovasculaire dépend en fait de tous les

facteurs et marqueurs de risque. Or, c'est ce risque dit « global » qui compte dans la prise en charge du patient (13).

Le risque global désigne habituellement la probabilité d'avoir un événement cardiovasculaire dans les 10 ans (21).

#### **4-2. Méthodes d'évaluation.**

Le risque cardiovasculaire peut être estimé soit par une sommation des facteurs de risque soit par une modélisation mathématique du risque cardiovasculaire individuel.

Les modélisations mathématiques que l'on peut utiliser sont les équations de Framingham, disponibles pour plusieurs types d'accidents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident cardiovasculaire mortel ou non mortel...), mais surestimant en moyenne le risque d'accident coronarien de la population française. L'équation SCORE est plus adaptée aux populations à bas risque cardio-vasculaire, comme la France, mais ne s'applique qu'à la mortalité cardiovasculaire (13).

La généralisation de l'estimation du risque cardiovasculaire par modélisation mathématique n'est pas recommandée, notamment parce qu'aucun essai thérapeutique de morbi-mortalité cardiovasculaire n'a validé cette approche et parce que les données nécessaires à son calcul sont souvent absentes en pratique courante (7).

Dans de nombreuses recommandations et notamment celle de la HAS (7), l'approche par addition des facteurs de risque a été retenue.

Elle est probablement plus imprécise que l'équation du risque. Cependant, cette méthode présente l'avantage d'être utilisée pour définir les populations à risque cardio-vasculaire élevé, dans de nombreux essais thérapeutiques randomisés : essais évaluant l'effet des

antihypertenseurs sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire (HOPE, PROGRESS, EUROPA, INSIGHT, VALUE) ou l'effet des statines (ASCOT, CARDS, HPS).

### **4-3. Les facteurs de risques cardiovasculaires.**

L'âge supérieur à 45 ans chez les hommes et 55 ans chez les femmes selon l'ANAES en France (22). Selon ESH 2003 (21) et JNC 7 (12), âge > 55 ans chez l'homme et > 65 ans chez la femme.

#### Antécédents familiaux.

Selon l'étude de la cohorte de Framingham, l'existence d'un accident cardio-vasculaire authentifié chez un des 2 parents ou chez les 2 parents, multiplie par trois le risque d'accident cardio-vasculaire chez le sujet index et ce risque est d'autant plus élevé que l'âge de survenue chez l'ascendant est inférieur à 55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme (mais reste significatif si l'accident vasculaire s'est produit plus tard) (7).

#### Un tabagisme actuel ou sevré depuis moins de 3 ans.

Les résultats de l'étude HOT (29) ont mis en évidence que la réduction importante de la PA ( $PA \leq 85$  ou  $\leq 80$  mmHg) était associée à une plus grande augmentation des événements cardio-vasculaires chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (7).

Le tabac est un facteur qui prédispose tout particulièrement au risque de maladie coronarienne et d'artériopathie des membres inférieurs ( $RR > 3$  pour la maladie coronarienne et de 2 à 7 selon les études pour l'AOMI).

Les troubles du bilan lipidique : LDL-cholestérol  $\geq 1,60$  g/l (4,1 mmol/l) et/ou

HDL-cholestérol  $\leq 0,40$  g/l (1 mmol/l) quel que soit le sexe

Le diabète qu'il soit traité ou non est un facteur de risque cardiovasculaire majeur.

L'atteinte d'un organe cible (cf plus loin).

L'obésité abdominale (périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme) ou obésité (IMC supérieure ou égale à 30 kg/m<sup>2</sup>).

La sédentarité et la consommation excessive d'alcool (plus de 3 verres de vin par jour chez l'homme et 2 chez la femme) sont autant de paramètres à prendre en considération lors de la prise en charge du patient hypertendu.

L'appartenance à une catégorie à risque particulier, notamment groupes socio-économiques défavorisés, ne constitue pas un facteur de risque cardiovasculaire à proprement parlé. Selon l'étude IHAPF, chez 30 000 sujets vus en médecine du travail, la prévalence de l'HTA variait en fonction des catégories socioprofessionnelles (ouvriers non qualifiés : 13,9 % à cadres supérieurs : 11,6 %). Le risque de non-contrôle de la pression artérielle était plus élevé chez les ouvriers non qualifiés, surtout masculin (risque relatif : 1,78, IC 95 % : 1,23-2,58) par rapport aux cadres supérieurs (30).

Dans l'étude de Framingham, l'association de plusieurs FDRCV s'observe quelle que soit la classe socioprofessionnelle et ne permet pas d'expliquer que le risque cardio-vasculaire soit plus élevé chez les sujets appartenant aux classes les plus défavorisées (7).

D'une manière générale, on peut considérer que les facteurs sociaux et économiques jouent un rôle aggravant dans la plupart des problèmes de santé, risque cardio-vasculaire compris (7).

#### **4-4. Recherche d'une atteinte des organes cibles.**

Les éléments témoignant d'une atteinte infraclinique des organes cibles doivent être recherchés avec beaucoup de soin et par des techniques appropriées, car il s'agit d'un stade intermédiaire dans le continuum de la maladie vasculaire, et d'un déterminant majeur du risque cardiovasculaire global (21).

Il s'agit essentiellement du retentissement chronique, le retentissement aigu relève de l'urgence hypertensive et ne sont pas abordés dans ce travail.

##### **4-4.1. Le cœur : Hypertrophie ventriculaire gauche .**

L'ECG fait partie du bilan de routine de tout hypertendu.

Il permet de dépister une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), mais aussi une ischémie, un défaut de conduction ou arythmie, y compris une fibrillation auriculaire, fréquente chez les hypertendus âgés.

L'existence d'une HVG à l'ECG est un facteur de risque indépendant (7).

Bien que l'échographie cardiaque soit plus sensible que l'ECG pour le diagnostic d'HVG, elle n'en reste pas moins non recommandée en routine.

Un travail récent suggère que la régression de l'HVG indépendamment de la PA est associée à un meilleur pronostic cardiovasculaire, par rapport à l'absence de régression (7,31).

##### **4-4.2. Les Vaisseaux.**

Il existe plusieurs tests non invasifs pour explorer la structure et la fonction des grosses

artères dans l'HTA. L'échographie des carotides avec la mesure de l'épaisseur intima-média (EIM) et la recherche de plaques prédisent la survenue d'un AVC ou d'un infarctus. La relation entre l'EIM carotidienne et les événements cardiovasculaire est continue (21).

La mesure de la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale permet une évaluation non invasive, simple et suffisamment précise. Cette mesure à une valeur prédictive indépendante pour la mortalité de toute causes, la morbidité cardiovasculaire, les événements coronaires et les AVC chez les patients porteurs d'une HTA essentielle non compliquée. Cependant ces méthodes ne sont guère disponibles en dehors des centres de recherche (21).

Il est important de noter que l'HTA (notamment la PAD élevée) est un facteur de risque d'anévrisme de l'aorte abdominale dont la rupture représente une cause de décès qui peut être évité par son diagnostic et son traitement avant le stade de rupture.

#### 4-4.3. Le rein.

Le diagnostic de néphropathie hypertensive repose sur la constatation d'une diminution de la fonction rénale et/ou d'une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine (21).

En raison de leur simplicité, de leur large disponibilité et de leur coût faible, les mesures basées sur l'excrétion urinaire de protéine (incluant la microalbuminurie), l'évaluation du flux glomérulaire par la formule du MDRD et l'ECG sont tout à fait adaptées pour un usage de routine (32).

##### **4-4.3.1. Insuffisance rénale.**

Selon plusieurs travaux et études les patients ayant une fonction rénale même modérément altérée peuvent être considérés comme à risque cardio-vasculaire. L'insuffisance rénale terminale est associée à une augmentation importante du risque cardiovasculaire.

Une créatininémie élevée traduit une altération de la fonction rénale. Chez les patients dont la créatininémie est normale ou peu élevée, la formule de Cockcroft et Gault est particulièrement utile pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG). Cette estimation du DFG permet de déceler des patients insuffisants rénaux à un stade précoce.

L'insuffisance rénale est définie pour une clairance de la créatininémie  $<$  à 60 ml/min. Elle est moins performante chez le sujet obèse ou surtout en cas de petit poids, de dénutrition et chez le sujet très âgé, on peut alors utiliser le MDRD.

#### **4-4.3.2. Protéinurie.**

La protéinurie (ou la macroalbuminurie  $>$  300 mg/24 h) peut être la conséquence d'une HTA sévère, mais peut également témoigner de l'existence d'une maladie rénale.

La valeur pronostique de la protéinurie à la bandelette a été étudiée chez 106 177 sujets de la population générale au Japon suivis 17 ans. L'existence d'une protéinurie à la bandelette (même une seule « croix ») était un marqueur de risque indépendant d'insuffisance rénale chronique, même chez ceux dont la fonction rénale initiale semblait normale.

Des études de cohorte aux USA ont mis en évidence un lien entre protéinurie et risque cardiovasculaire (7). L'étude Syst-Eur (33) a mis en évidence un lien entre protéinurie et PAS : les patients porteurs d'une protéinurie avaient une PAS plus élevée.

#### **4-4.3.3. Microalbuminurie.**

La microalbuminurie est un marqueur de risque cardio-vasculaire indépendant.

L'existence d'une microalbuminurie est considérée comme un marqueur d'atteinte rénale au

cours de la HTA. Sa modification chez un sujet hypertendu est associée à une modification de son pronostic cardio-vasculaire.

Selon la HAS (7), compte tenu de l'absence de données économiques, il ne semble pas pertinent de proposer sa recherche systématique chez tout hypertendu, notamment en prévention secondaire.

Cependant, sa recherche peut se justifier, chez le patient hypertendu à risque faible ou modéré, afin de préciser le niveau de risque cardio-vasculaire.

#### 4-4.4. Les yeux.

Le retentissement oculaire peut être estimé par le fond d'œil. Il n'a cependant d'intérêt réel que lorsqu'il existe des signes d'orientation (notamment la baisse de l'acuité visuelle).

Les recommandations de l'ANAES sur le thème de l'HTA de 2000 (22) indiquaient qu'il n'y avait pas lieu, en l'absence de signe d'appel, de faire un fond d'oeil chez un patient hypertendu. Il n'y a pas de nouvelles données pour modifier cette proposition.

Cependant, une étude récente indiquait que les anomalies vasculaires retrouvées au FO constituaient un marqueur pronostique indépendant de risque de décès cardiovasculaire dans une population danoise d'adultes de 43-84 ans (7).

Selon l'ESH (21), l'examen du fond d'œil n'est recommandé que dans les HTA sévères.

Les lésions rétiniennes discrètes sont non spécifiques, sauf chez le sujet jeune. Les hémorragies, les exsudats et l'œdème papillaire, observés dans les seules HTA sévères, sont associées à un risque cardio-vasculaire augmenté.

#### 4-4.5. Le cerveau.

L'HTA peut avoir pour conséquence, au niveau cérébral, un déclin cognitif ou une démence, comme cela a été mentionné dans les recommandations de l'ANAES sur le thème de l'HTA de 2000 (22).

Cette notion a surtout été acceptée après la publication d'essais thérapeutiques suggérant que le traitement de l'HTA permît une réduction du risque de démence. Chez les hypertendus âgés, des tests cognitifs peuvent être utiles pour dépister une altération précoce (21).

Des infarctus cérébraux silencieux, des lacunes, des micro-hémorragies et des lésions de la substance blanche ne sont pas rares chez les hypertendus (21). On sait aussi que l'HTA mal équilibrée est en lien avec de micro-infarctus ou lacunes.

Ces lésions peuvent être détectés par un scanner ou une IRM. La disponibilité et le coût de ces explorations ne permettent cependant pas d'en faire un usage irraisonné.

#### **4-5. Évaluation du niveau de risque cardiovasculaire.**

Cette stratification des hypertendus en fonction de l'existence de complication ou d'autres facteurs de risque, a été mise en place par le groupe de travail WHO-ISH en 1999, reprise par le groupe de travail WHO-ISH en 2003 (3), dans les recommandations concernant la prise en charge de l'HTA de l'ANAES de 2000 (22) et l'actualisation par la HAS en 2005 (7).

Ils ont utilisé les données de Framingham pour estimer le risque que présente un patient hypertendu d'avoir dans les 10 ans un IDM (mortel ou non), ou un AVC (mortel ou non) en fonction d'autres FDRCV ou des signes de retentissement au niveau des organes cibles ou d'affections cardiovasculaires patentes.

Selon ce groupe, le risque est inférieur à 15 % (risque faible) pour une PAS entre 140 et 159

mmHg ou une PAD entre 90 et 99 mmHg sans autre facteur de risque ; le risque est de 15 à 20 % (risque moyen) pour un patient hypertendu grade 2 (PAS = 160-179 mmHg ou PAD = 100-109 mmHg) ayant un autre facteur de risque, et pour un patient hypertendu grade 1 et ayant 1 à 2 facteur(s) de risque, le risque est de plus de 20 % (Risque élevé) pour les autres hypertendus (15).

Le groupe de travail reconnaît qu'il existe d'autres stratifications fondées sur d'autres données épidémiologiques.

	Grade 1 = PA 140-159/90-99 mmHG	Grade 2= PA 160-179/100-109 mmHg	Grade 3= PA ≥180/110 mmHg
Aucun FDR associés	Risque faible	Risque moyen	Risque élevé
1 à 2 FDR associés	Risque moyen	Risque moyen	Risque élevé
3 ou plus FDR associés et/ou atteinte organes cibles et/ou diabète	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé
Maladies cardio-vasculaires / rénales	Risque élevé	Risque élevé	Risque élevé

***Stratification du risque pour quantifier le pronostic d'un patient atteint d'une hypertension artérielle (ANAES Avril 2000 adapté de WHO-ISH 1999, et repris dans les recommandations HAS 2005)***

Atteinte des Organes Cibles : HVG ou microalbuminurie.

Maladies cardiovasculaires ou rénales : Insuffisance rénale, Protéinurie, AIT AVC, artériopathie aorto-iliaque, artériopathie des membres inférieurs, coronaropathie

L'objectif final, pour l'individu concerné, est la mise en œuvre éventuelle de mesures de réduction du risque cardiovasculaire à moyen (échéance de 5 à 10 ans) et long terme (échéance de l'espérance de vie).

En pratique, le positionnement d'un individu dans une catégorie de risque cardiovasculaire à l'aide d'une grille permet de réaliser une évaluation semi-quantitative et individualisée. Cela constitue un repère intéressant et facilement utilisable en consultation dans le seul but d'une meilleure prise en charge du patient.

De plus, ce calcul de risque peut-être très parlant pour le patient, permettant de le sensibiliser et de le motiver dans la prise en charge de son HTA et des autres facteurs de risques.

#### **4-6. Limites.**

Tous les modèles actuels d'évaluation du risque global ont des limites dont il faut être conscients. Ces modèles ne prennent pas en considération la durée d'exposition à un facteur de risque ou une maladie, et la quantification ne prend en compte qu'un nombre limité de facteurs de risque, n'accordant que peu d'attention à d'autres variables pourtant liés au pronostic cardiovasculaire (activités physiques, stress...) (21).

De plus, la signification d'une atteinte des organes cibles dans le calcul du risque global dépend de la précision de son évaluation, et donc des moyens disponibles.

Si un seuil de risque est adopté pour guider la décision thérapeutique, survient alors le problème du rôle prépondérant de l'âge : l'âge étant le facteur de risque le plus puissant (13, 21), l'application mécanique d'une règle de décision thérapeutique suivant le niveau de risque aboutira à traiter préférentiellement sinon exclusivement les plus âgés.

Ce problème est partiellement résolu par une modélisation des gains espérés à long terme, qui révèle que sous certaines hypothèses le bénéfice est identique voire supérieur pour les personnes traitées jeunes, au prix d'une exposition au traitement plus prolongée.

Mais ces réflexions et ces recherches n'ont pas encore débouché sur un outil de mise en oeuvre simple qui pourrait être utilisé en pratique médicale courante. Donc l'approche du praticien ne peut que rester artisanale (13).

## 5- Bilan initial.

Le bilan initial de tout patient devant une découverte d'HTA a pour but :

- Recherche d'une HTA secondaire
- Déterminer les facteurs de risques cardiovasculaires associée à l'HTA pour déterminer la stratégie thérapeutique adaptée
- Recherche d'une atteinte des organes cibles, de maladies cardiovasculaires, et d'une atteinte rénale associées qui pourrait modifier totalement la prise en charge.

L'interrogatoire permet de déterminer l'âge du patient, d'obtenir des informations sur les antécédents (ATCD) familiaux cardiovasculaires et ATCD personnels, sur la consommation de produits ou médicaments induisant une HTA, sur les symptômes d'HTA secondaire ou retentissement de l'HTA. Il permet de faire un tableau global du patient.

Les examens biologiques comprennent :

- Glycémie à jeun à la recherche d'un diabète
- Potassium sans garrot à la recherche d'un hyperminéralocorticisme ou hyperaldostéronisme primaire. Il permet par ailleurs d'avoir un chiffre de base en cas de traitement antihypertenseur par diurétique ou inhibiteur du système rénine angiotensine.
- Exploration des anomalies lipidiques, prélèvements à jeun : cholestérol total et HDL-cholestérol, triglycérides, calcul du LDL-cholestérol (formule de Friedewald) pour la recherche des facteurs de risque associés
- Créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG : formule de Cockcroft et Gault) à la recherche d'un facteur de risque associé en cas d'augmentation de la créatininémie et d'un début d'insuffisance rénale.

- Bandelette urinaire à la recherche d'une protéinurie et hématurie avec quantification en cas de positivité. La présence d'une protéinurie signe souvent une atteinte rénale conséquence d'une HTA sévère, mais peut également témoigner de l'existence d'une maladie rénale.

L'ECG de repos, standard à 12 dérivations, à la recherche d'une HVG, de signe d'ischémie coronaire ou séquelle d'IDM.

Ces examens complémentaires sont recommandés dans le cadre du bilan initial.

D'autres examens peuvent être nécessaire en seconde intention :

- Échographie cardiaque : recommandée chez les patients hypertendus symptomatiques (douleur thoracique, dyspnée d'effort, etc.) ou ayant un souffle cardiaque, ou en cas d'anomalie de l'électrocardiogramme (troubles de la repolarisation, bloc de branche gauche) (7).
- Echo-doppler artériel selon le contexte et la clinique.
- Fond d'œil : lorsqu'il existe des signes d'orientation (notamment la baisse de l'acuité visuelle). Les stades 3 et 4 de rétinopathie hypertensive sont associés à un risque accru d'événements cardiovasculaires. Cependant, Il n'y a pas d'études prospectives indiquant que pour une baisse similaire de la pression artérielle quelle que soit la classe d'antihypertenseurs utilisée, la régression des signes de rétinopathie hypertensive permet une amélioration du pronostic cardio-vasculaire (7).  
Il est recommandé en cas de diabète associé.
- Échographie rénale selon le contexte et les résultats de la fonction rénale.

## **6- Prise en charge thérapeutique.**

Pourquoi traiter l'HTA ?

La relation entre la pression artérielle et le risque d'évènements cardiovasculaires est continue, permanente et indépendante des autres facteurs de risques.

Depuis l'époque de Framingham, toutes les recherches épidémiologiques ont démontré l'existence d'associations statistiques fortes, dans les deux sexes et à tous les âges, entre l'incidence des maladies coronariennes, des accidents vasculaires cérébraux, des artériopathies des membres inférieurs et de l'insuffisance rénale chronique et le niveau des pressions artérielles systoliques et diastoliques mesurées en consultation par la méthode auscultatoire (10).

Plus la pression artérielle est haute, plus les chances de crise cardiaque, insuffisance cardiaque, AVC, et néphropathies sont importantes. Pour les individus âgés de 40 à 70 ans, chaque augmentation de la pression artérielle de 20 mmHg de la PAS ou 10 mmHg de la PAD, double le risque de maladies cardiovasculaires pour une PA comprise entre 115/75 et 185/115 mmHg (12).

Dans les essais cliniques, un traitement anti-hypertenseur a été associé à une réduction dans l'incidence des AVC de en moyenne 35-40%, de crise cardiaque 20-25% et d'insuffisance cardiaque plus de 50% (12, 34).

Le but du traitement antihypertenseur est donc de réduire au maximum la morbidité et la mortalité cardiovasculaire, d'éviter l'évolution vers une insuffisance rénale chez les hypertendus non insuffisants rénaux et vers l'insuffisance rénale terminale chez les hypertendus insuffisants rénaux et de réduire le risque de démence sur le long terme.

Après évaluation du patient, de sa pression artérielle et ses FDRCV associés, une stratégie thérapeutique antihypertensive combinant les règles hygiéno-diététiques et traitement médicamenteux peut-être mise en place, adaptée au niveau de risque cardiovasculaire du patient.

### **6-1. Objectifs thérapeutiques.**

Selon les recommandations internationales, les objectifs tensionnels à atteindre sont :

- Diabétiques et insuffisants rénaux : PA < 130/80 mmHg ;
- Insuffisants rénaux avec protéinurie > 1 g/24 h : PA < 125/75 mmHg ;
- Autres hypertendus : PA < 140/90 mmHg.

Selon le groupe WHO-ISH, en 1999 puis 2003 (3), les objectifs tensionnel du traitement varient selon le niveau de risque. Pour les hypertendus considérés comme à risque faible ou moyen, ce groupe propose d'abaisser la pression artérielle en dessous de 140/90 mmHg et il appuie cette recommandation essentiellement sur la base de l'essai HOT.

Dans l'étude HOT (29), conduite pour valider l'hypothèse initiale qu'un meilleur contrôle de la pression artérielle diastolique était associé à une réduction du risque cardiovasculaire, les résultats montrent une tendance observée chez les non diabétiques à une surmortalité cardiovasculaire globale sous traitement intensifié. Ou encore les résultats en fonction de la consommation de tabac sont à l'opposé de l'hypothèse initiale : en effet, le renforcement du traitement chez les fumeurs s'est accompagné d'une surmortalité cardiovasculaire et totale significative (34).

On peut pourtant lire en conclusion de l'étude que baisser la pression artérielle jusqu'à 140/85 mmHg voir moins est bénéfique.

Mais les experts du groupe de travail WHO-ISH reconnaissent que l'essentiel de l'effet

préventif est obtenu en retenant un seuil objectif de 150/90 mmHg et que le seuil de 140/90 mmHg est défini à partir de deux études épidémiologiques (15).

Lors de la mise à jour en 2007 du guide pratique clinique de l'European Society of Hypertension et de l'European Society of Cardiology (21), les données complémentaires issues d'analyses en sous-groupes des essais dits INVEST, VALUE et celles d'un essai dit FEVER étaient en faveur d'un bénéfice clinique lorsque l'objectif tensionnel est inférieur à 140/90 mmHg. Cette recommandation concordait avec celle déjà proposée par un guide de pratique clinique britannique en 2006, et un guide canadien en 2007.

En 2010, l'European Society of Hypertension a actualisé ses recommandations (32) et a estimé qu'il y avait suffisamment de preuve pour recommander d'abaisser la PA en dessous du seuil de 140 mmHg (et la PAD en dessous de 90 mmHg) chez tous les hypertendus, quel que soit le niveau risque cardiovasculaire. La preuve manque seulement chez les hypertendus âgés, chez qui le bénéfice d'abaisser la PAS en dessous de 140 mmHg n'a jamais été évalué dans des essais randomisés.

Cependant, une synthèse du Réseau Cochrane a comparé en 2009 les effets du traitement antihypertenseur selon le seuil visé, 135/85 mmHg versus 140-160/90-100 mmHg. Il n'est pas apparu de différence d'efficacité statistiquement significative et les auteurs n'ont pas pu faire de distinction dans la tranche 140-160 mmHg. Ils ont signalé que dans les essais comportant un objectif de pression artérielle inférieure à 150/90 mmHg et montrant une efficacité du traitement en termes de complications cardiovasculaires, 30 à 40 % des patients n'avaient cependant pas atteint l'objectif tensionnel assigné.

Selon cette synthèse, plus d'essais sont nécessaires, mais à l'heure actuelle il n'existe aucune preuve à l'appui visant un objectif de pression artérielle inférieure à 140/90 mmHg chez tout

patient hypertendu (35).

Par ailleurs, les données de la science suggèrent qu'une baisse de la PAS au-delà de 10 ou au maximum 15 mmHg n'est pas associée à un bénéfice supplémentaire (17, 34).

Par ailleurs, il a été montré que la réduction du risque d'accident cérébral, l'accident le plus fortement lié à la pression artérielle, ne serait expliquée qu'à 51% par la baisse de pression sous traitement (34, 36).

Dans l'étude HOT (29) conduite pour valider l'hypothèse initiale qu'un meilleur contrôle de la PAD était associé à une réduction du risque cardiovasculaire, les résultats des comparaisons de stratégie intensification contre poursuite à l'identique sont globalement négatifs. Les auteurs se sont bien gardés de souligner dans la publication initiale, que le sous-groupe des diabétiques se trouvait être le seul sur 22 sous-groupes, à aller dans leur sens (17, 34).

Nous ne rentrerons pas dans les détails des seuils à atteindre chez le diabétique ou chez les insuffisants rénaux du fait des limites du sujet à l'HTA essentielle peu ou non compliquée. Cependant les résultats d'une étude récente, l'étude ACCORD (18, 19), remettent en question le seuil à obtenir chez le diabétique de type 2. Il s'agit d'une étude réalisée chez les diabétiques de type 2, comparant une stratégie thérapeutique antihypertensive ayant pour objectif une PAS < 120 mmHg versus 140 mmHg, dont le critère principal est la diminution des événements cardiovasculaires majeurs. Les résultats de l'étude montre qu'une stratégie thérapeutique intensive ne permet pas une réduction des événements cardiovasculaires bien que cela permette une diminution des AVC mortels ou non, critère d'évaluation secondaire (19).

Ainsi, le seuil d'objectif tensionnel le mieux évalué pour déterminer la prise en charge de l'hypertension chez le diabétique de type 2 reste 140/80 mmHg et chez le patient tout venant de 140-160/90 mmHg avec une réserve pour les patients âgés. Des études complémentaires sont nécessaires.

En pratique, le médecin généraliste doit évaluer la situation au cas par cas.

## **6-2. Moyens thérapeutiques.**

### **6-2.1. Règles hygiéno-diététiques.**

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

Ces mesures sont d'autant plus efficaces qu'elles sont proposées dans le cadre d'une éducation thérapeutique. Elles sont destinées à informer le patient sur son HTA et les risques cardiovasculaires associés, et à définir des objectifs précis et réalistes adaptés à chacun.

Ces mesures sont mises en place lors de l'instauration de la prise en charge et leur application sera réévaluée tout au long du suivi.

#### **- Augmentation de l'activité physique.**

Une activité physique régulière d'au moins 30 min, 3 à 4 fois par semaine, est recommandée pour tout patient hypertendu sauf en cas d'hypertension sévère ou mal contrôlée, les efforts physiques intenses sont déconseillés et seront reportés une fois l'HTA contrôlée (7,12, 21).

Il faut savoir que tout arrêt de l'activité entraîne un arrêt de l'effet protecteur.

- Diminution de la consommation des apports sodés.

Le lien entre la consommation de sodium, l'hypertension artérielle et les pathologies associées, notamment les accidents cardiovasculaires, est établi (7, 37).

Une réduction de l'apport sodé jusqu'à environ voir moins 100 mmol/jour (soit 6 grammes de sel) (7, 12, 21) peut faciliter le contrôle tensionnel chez le patient hypertendu afin de réduire le nombre de médicaments antihypertenseurs.

Selon les recommandations européennes l'ESH/ESC (21) , il est proposé d'indiquer aux patients de ne pas resaler les aliments à table, d'éviter les aliments trop salés, notamment les préparations alimentaires industrielles.

- Réduction pondérale et conseils diététiques.

Il est conseillé une réduction du poids en cas de surcharge pondérale, afin de maintenir l'IMC en dessous de 25 kg/m<sup>2</sup> (12, 38), ou, à défaut, afin d'obtenir une baisse de 10 % du poids initial.

La réduction pondérale favorise également une diminution de la PA, que le poids idéal soit atteint ou non (7).

Favoriser un régime alimentaire riche en légumes, en fruits et pauvre en graisses saturées (graisse d'origine animale).

Les mesures hygiéno-diététiques que l'on peut proposer ont été évaluées en termes de réduction du niveau de tension, non de risque cardiovasculaire. Cette limitation doit être prise en compte au même titre que les difficultés et préférences individuelles, qu'il s'agisse de médicaments ou d'hygiène de vie (34).

- Limitation de la consommation d'alcool.

Dans les études d'observation, il existe une relation linéaire entre la consommation d'alcool et la PA. Une consommation d'alcool excessive est aussi un facteur de risque d'AVC (7).

L'excès d'apport d'alcool réduit également l'efficacité des traitements antihypertenseurs, ce qui peut entraîner des élévations tensionnelles et des HTA réfractaires (7).

La réduction des apports d'alcool est un moyen thérapeutique utile, même si elle ne permet pas, dans tous les essais, de réduire la PA.

Il a été montré que l'apport modéré d'alcool était associé à une réduction de la mortalité cardio-vasculaire et de la mortalité totale. Ainsi on recommande une consommation à moins de 3 verres par jour chez l'homme et 2 chez la femme.

- Favoriser le sevrage tabagique.

Le tabac n'est pas à proprement parler une cause d'HTA, même s'il est reconnu comme étant un facteur de risque d'HTA maligne et de sténose de l'artère rénale.

Cependant, le tabagisme est un facteur de risque cardio-vasculaire majeur démontré qui se surajoute aux autres, et à ce titre, il est essentiel d'obtenir un sevrage tabagique chez les fumeurs (7).

### 6-2.2. Traitement pharmacologique.

La réduction du risque cardiovasculaire est dépendante de la baisse de la pression artérielle, quelle que soit la classe d'antihypertenseur utilisée.

Selon les recommandations Françaises, Anglaises, Européennes, Américaines entre autres, dans l'HTA essentielle, il se dégage 5 classes de molécules étudiées dans de nombreux essais

cliniques ayant montré une réduction de la mortalité/morbidité cardiovasculaires : diurétique, bêta-bloquant, IEC, inhibiteur calcique et ARAII.

Ces 5 classes peuvent donc être proposés en première intention dans la prise en charge d'un hypertendu essentiel non ou peu compliqué.

Les autres classes n'ayant pas démontré un bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire sont : alpha-bloquants, centraux, vasodilatateurs périphériques.

Nous aborderons de manière plus approfondie cet aspect de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse dans la seconde partie.

### **6-3. Initiation du traitement.**

#### **6-3.1. Quand initier le traitement ?**

La mise en route d'un traitement antihypertenseur constitue très exceptionnellement une urgence. Il faut savoir prendre le temps nécessaire pour établir le plus précisément le niveau de PA de base, sa variabilité, réaliser le bilan initial et informer le patient des bénéfices à attendre des différentes mesures thérapeutiques possibles (34).

Dans le cas où le patient est à haut risque cardio-vasculaire (diabète, maladie cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire, insuffisance rénale, présence de 3 facteurs de risque cardio-vasculaire) ou PA initialement  $\geq 180/110$  mmHg : le traitement médicamenteux (associé aux mesures hygiéno-diététiques) doit être institué sans attendre (7).

Dans les autres cas, il est nécessaire de confirmer cette HTA en répétant les mesures (au moins à 3 reprises) sur une période d'autant plus courte que la PA initiale est élevée et que le

risque cardio-vasculaire est important.

Il est souhaitable dans cette situation de vérifier que la PA reste élevée en ambulatoire (automesure tensionnelle plutôt que MAPA) et de mettre en balance les bénéfices et les risques de la mise en place d'un traitement.

Si l'HTA n'est pas confirmée, une surveillance s'impose et le traitement des autres facteurs de risque cardio-vasculaire est indiqué (7).

Le traitement est souvent présenté comme indispensable, suggérant d'une part que le risque d'accident sans traitement est élevé, voire certain, avoisinant 100 %, et d'autre part que le traitement l'annule. Or, la vérité est le plus souvent toute autre, avec un niveau de risque dépassant rarement 20% à 10 ans, et un bénéfice relatif de l'ordre d'un accident sur trois (34).

### 6-3.2. Quel objectif ?

Comme nous l'avons vu précédemment, l'objectif tensionnel chez le diabétique est de 140/80 mmHg (sous réserve que de nouvelles études confirme un seuil plus bas de 130/80 mmHg) et chez l'hypertendus quel que soit son niveau de risque cardiovasculaire est de 140-160/90 mmHg.

### 6-3.3. Pour combien de temps ?

Cet aspect n'est jamais abordé dans les recommandations.

Une fois le diagnostic confirmé et le traitement décidé, il est habituel d'informer le patient qu'il s'agit d'un traitement « à vie ». Cependant cette information, délivrée avec l'espoir de potentialiser l'observance thérapeutique à moyen et long terme, peut à l'inverse créer une

réticence du patient par rapport au traitement ; et n'est pas justifiée par des données de haut niveau de preuve.

En effet, les progrès de la prévention cardiovasculaire sur la durée d'un traitement « à vie » ne sont pas prévisibles. Le bénéfice des médicaments antihypertenseurs a été établi sur une durée de 5 ans en moyenne et l'espérance de vie des personnes traitées dépasse souvent de très loin cette échéance (34). Les études permettant de justifier la poursuite du traitement au-delà d'une période de quelques années sont encore très rares et de faible puissance.

L'analyse de la variation du bénéfice du traitement en fonction de sa durée ne donne pas des résultats univoques. En effet, si pour les accidents cérébraux le bénéfice a plutôt tendance à se renforcer au long des cinq ans d'observation, celui-ci s'atténue nettement dès la troisième année pour les accidents coronariens, après avoir été significatif cliniquement et statistiquement dès la première, avec plus de 40 % d'accidents prévenus (39).

En pratique, une formulation plus en accord avec les données actuelles de la science serait que le bénéfice du traitement a été démontré sur une durée de plusieurs années. Des traitements brefs ne permettent pas d'espérer en retirer tout le bénéfice possible.

La décision de poursuivre au-delà d'une durée de cinq ans repose sur un argument théorique, logique, selon lequel la poursuite du traitement permet la consolidation des gains (34).

#### **6-4. Stratégie thérapeutique.**

En première intention, il est recommandé de débiter par une monothérapie, mais on peut lire dans plusieurs recommandations qu'une association fixe d'antihypertenseur à doses faibles ayant l'AMM en première intention pour l'indication HTA, peut également être proposée (7, 21).

Concernant l'adaptation thérapeutique, on peut proposer d'augmenter les doses pour obtenir une dose optimale, changer de médicament antihypertenseur ou de classe d'antihypertenseur ou ajouter une autre monothérapie.

## **6-5. Surveillance du traitement.**

Une fois le traitement mis en route, il est plus important de prendre le temps nécessaire pour répondre aux questions concernant la tolérance et de l'efficacité car un traitement bien toléré sera naturellement mieux observé.

La notion d'efficacité du traitement, basé sur le contrôle et l'atteinte de l'objectif tensionnel, mérite un examen approfondi et critique.

Les enquêtes de pratique, dont la dernière réalisée en 2009 par le Dr Robert Nicodème (40), montrent sans détour que le contrôle tensionnel, selon les définitions classiques, n'est pas fréquemment atteint.

Or ces définitions souffrent aussi d'un libre arbitre au même titre que la définition de l'HTA. Elles ne tiennent jamais compte du niveau initial, elles ne requièrent pas la même qualité de mesure, enfin elles ne sont pas en accord avec les données validées de la science qui suggèrent qu'une baisse de la PA au-delà de 10 ou au maximum de 15 mmHg n'est pas associée à un bénéfice supplémentaires (34).

De plus, il a été montré que la réduction du risque d'AVC (accident le plus fortement lié à la PA) entre autres (36), ne serait pas totalement expliquée par la baisse de la PA sous traitement (cf 6.1). Cela suggère que les individus dont la pression ne baisse apparemment pas bénéficient néanmoins d'un effet préventif.

La baisse de la PA n'est pas un objectif en soin, c'est un critère intermédiaire. L'objectif est une diminution de la morbi-mortalité. Diminuer à tout pris la PA peut avoir des effets néfastes, comme par exemple d'avoir un seuil trop bas d'hémoglobine glyquée cible chez un diabétique (19, 153, 154, 155).

Une des étapes nécessaires dans l'argumentaire de la « cible » pressionnelle, est d'observer les résultats des comparaisons de stratégie : intensification contre poursuite à l'identique. La plus puissante de ces comparaisons, l'étude HOT (29), est globalement négative. Or, dans la publication initiale, hormis le sous-groupe des diabétiques, qui se trouvait le seul sur 22 à aller dans le sens attendu, il n'y a eu aucune information sur les autres sous-groupes (17, 29). Il apparaît cependant dans l'étude qu'au-delà d'un certain seuil de baisse de PA, il existe une inversion de courbure (courbe en J). Il n'y a donc pas d'intérêt à baisser la PA en deçà de ce seuil de 150 mmHg de PAS et entre 80 et 90 mmHg de PAD selon les sous-groupes (29).

Enfin, il faut réaliser que le concept de contrôle tensionnel est le noeud d'un conflit entre les intérêts du patient et l'intérêt des firmes pharmaceutiques. La constatation d'un contrôle imparfait constitue une brèche très utile aux promoteurs d'un médicament dit « nouveau » pour pénétrer le marché.

Car, même sous traitement, les mesures de pression sont sujettes à des variations d'assez grande amplitude, au sein d'une même journée. La prise en compte de mesures multiples, sur plusieurs semaines, est donc aussi indispensable pour estimer l'équilibre tensionnel atteint sous traitement que pour définir l'hypertension.

La distance entre le niveau de pression estimé sous traitement et la norme arbitraire du contrôle recommandé doit être interprété à l'aune du bénéfice à attendre des mesures prises.

La poursuite d'un traitement qui a montré une efficacité optimale selon les données les plus récentes (15 mmHg) et a toujours été bien tolérée, reste la meilleure garantie d'observance à long terme (34).

## **7- Implications économiques de la prise en charge de l'HTA.**

L'HTA essentielle est un problème de santé publique, d'autant plus important que la prévalence ne cesse d'augmenter.

Depuis les années 90, le coût de prise en charge d'un patient hypertendu a augmenté du fait d'un dépistage plus important associé à une meilleure prise en charge de l'HTA, à un abaissement des seuils diagnostic, à une augmentation des facteurs de co-morbidité et à l'apparition de la notion de risque cardiovasculaire global.

La conséquence a été une progression rapide des dépenses de médicaments liées à cette maladie puisqu'en 2006, pour le seul régime général, environ 4,4 milliards d'euros de médicaments visant la prise en charge du risque vasculaire ont été remboursés à ces patients (8).

C'est dire l'enjeu que représente, pour la collectivité, la mise en oeuvre d'actions de prévention hygiéno-diététique et médicamenteuse permettant de lutter contre les facteurs de risque cardiovasculaire et de continuer à réduire la mortalité.

À défaut d'essayer de limiter la progression du nombre de malades, les dépenses engendrées par la prise en charge médicamenteuse de malade de plus en plus nombreux pourraient se révéler difficile à supporter par l'assurance maladie. Dans un contexte de ressources limitées, les recommandations de bonne pratique clinique devront, à brève échéance, tenir compte du

rapport coût-efficacité des stratégies thérapeutiques.

Dans les recommandations de la HAS 2005 (7), cet aspect économique n'est que faiblement abordé, alors que l'ANAES en 2000 (22) y avait consacré tout un paragraphe.

Aucune des 5 classes thérapeutiques n'est à privilégier en initiation de traitement selon la HAS en 2005 (7), mais elle préconise de prendre en compte le coût du médicament dans le choix de l'hypertenseur et mentionne le faible coût journalier des diurétiques thiazidiques.

Selon la caisse nationale de l'assurance maladie en 2007, le traitement de plus de dix millions de personnes hypertendues devrait reposer sur une très large utilisation de génériques bon marché, tant pour les antihypertenseurs que pour les facteurs de risque associés, les nouveaux antihypertenseurs pouvant être utilisés préférentiellement pour des patients difficiles à contrôler ou présentant des effets indésirables avec des traitements de première intention (8). En effet, en terme économique les génériques ont un coût moins important. Cependant aucune étude n'a évalué l'efficacité des génériques pour remplacer les princeps.

De plus, les nouveaux médicaments ne sont acceptables que s'ils apportent un bénéfice par rapport à l'existant.

Les taux d'évolution observés à la fin octobre 2009 continuent de traduire une augmentation des dépenses consacrées au remboursement des "IEC et sartans", en région Ile de France : soit +0,79% à fin octobre 2009 contre +1,29% à fin septembre en région Ile de France et +0,35% à fin octobre 2009 contre +0,80% à fin septembre 2009 en France (41).

Les Sartans sont la première classe en dépenses remboursées avec 1,125 milliards d'euros en 2008 (43).

Par courrier en date du 7 avril 2008, le ministère de la santé a demandé à la HAS, dans le cadre de sa mission d'évaluation médico-économique « d'examiner les stratégies thérapeutiques les plus efficaces... » et de revoir « les recommandations médicamenteuses sur les classes d'antihypertenseurs... » à commencer par « l'intérêt relatif des IEC et des sartans dans la prise en charge de l'HTA » (156).

La HAS a donc initié ce travail en 2008 par l'évaluation de l'intérêt relatif des IEC et des ARAII, avec la réalisation d'une fiche Bon Usage du Médicament, relative aux « inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée » publiée en octobre 2008 (42).

Dans cette dernière, il est rappelé que le recours aux sartans a fortement progressé en France depuis l'année 2000, aboutissant à une pratique atypique par rapport à nos voisins européens.

De plus, treize IEC (dont six sont génériques) et sept sartans, dont aucun n'est encore générique, sont actuellement commercialisés en France.

La fiche conclut que les IEC et les sartans ont une efficacité similaire dans l'HTA, avec des effets indésirables comparables, en dehors d'une toux sèche, plus fréquente sous IEC mais cédant à l'arrêt du traitement. Les sartans étant plus coûteux que la plupart des IEC, il est recommandé de prescrire un IEC en première intention et de réserver les sartans aux patients ayant une toux sous IEC.

La HAS poursuit ce travail en élargissant l'évaluation à l'ensemble des classes médicamenteuses de l'HTA essentielle dans le cadre de la prévention cardiovasculaire (prévention primaire et secondaire).

Les principaux éléments qui justifient ce travail d'actualisation sont détaillés dans une note de cadrage. Il évoque notamment l'évaluation des traitements médicamenteux de l'HTA comme nécessaire au regard de la :

- publication de recommandations internationales adoptant une hiérarchisation des classes médicamenteuses en première intention,
- publication de nouvelles données cliniques et de la prise en compte dans l'évaluation de nouvelles dimensions (l'efficacité, l'observance, les effets secondaires),
- mise sur le marché de nouveaux médicaments.

Il convient de tenir compte de l'aspect économique de la prise en charge de l'HTA essentielle, car force est de constater une dérive collective vers des traitements prescrits toujours plus onéreux et surtout moins bien évalués comme nous le verrons dans la partie suivante.

Cependant, le Ministère de la santé intervient car il existe un problème économique, plus que dans un intérêt de diminuer la morbi-mortalité cardiovasculaire liée à l'HTA (cf plus haut).

Les prescriptions peuvent être influencées par des contraintes économiques. Les recommandations sont un moyen idéal pour imposer ce qui doit être prescrit et pour contraindre le praticien à « faire des économies » (157, 158).

## **II- Quelles sont les données validées de la science concernant les différents traitements pharmacologiques dans l'HTA essentielle ?**

L'objectif de baisser la PA semble être un objectif plus important que le choix de la classe thérapeutique à utiliser. Cependant, les 5 classes thérapeutiques utilisées ayant montré un bénéfice en terme de morbi-mortalité pour la plupart, il est indispensable d'utiliser en première intention le traitement présentant le meilleur bénéfice-risque.

Dans cette partie, nous allons analyser un ensemble de donnée dans le but de mettre en évidence les données validées de la science dans la prise en charge thérapeutique médicamenteuse de l'HTA essentielle en première intention.

### **1- Méthodologie.**

#### **1-1. Sources d'informations.**

Les sources d'information médicale sont le support de l'information véhiculée. Connaître ses sources permet d'attribuer une certaine crédibilité et validité concernant l'information donnée.

Cependant, il faut rester conscient de l'absence d'un certain nombre de données publiées. Par exemple, les études thérapeutiques avec des résultats négatifs ne sont jamais publiées, des omissions conscientes d'effets indésirables (cf Vioxx®, Médiator®), des conclusions hâtives basées sur des critères intermédiaires, résultats de sous-groupes, ou de données observationnelles (Tamiflu®), les ghostwriting (Vioxx®), l'absence de déclaration de liens d'intérêt avec les industries pharmaceutiques (Recommandation HAS concernant la prise en

charge du Diabète ou de la maladie d'Alzheimer)... Autant d'attitudes élaborées dans un intérêt personnel, économique le plus souvent, loin des considérations éthiques qui sous-tendent la médecine : avant tout ne pas nuire au patient.

Rappelons la phrase de Richard Smith, ancien éditorialiste du BMJ : "En matière d'information de santé, ce qui n'est pas transparent doit être considéré comme biaisé, corrompu ou incompetent jusqu'à preuve du contraire."

### 1-1.1. Revue médicale.

Le médecin doit sélectionner ses lectures en fonction de son centre d'intérêt et de la qualité de l'information qu'il désire avoir. De cela découle le choix de revues à lire.

Essentiellement, la revue Prescrire car c'est la seule revue médicale indépendante. Elle n'est donc assujettie à aucune contrainte économique venant de la part des laboratoires pharmaceutiques.

C'est une bonne revue de thérapeutique où les données cliniques, les recommandations et autres informations y sont analysées, étudiées et critiquées afin de véhiculer une information médicale utile pour la pratique, indépendante, la plus objective possible. Elle applique des procédures de lecture critique des articles qui sont résumés dans la revue.

Les autres revues médicales consultées sont les grandes revues anglo-saxonnes dont The New England Journal of Médecine, British Medical Journal, Annal of internal Medecine, JAMA, en sachant que The Lancet, qui est cependant une grande revue, a jusqu'à récemment publié certains essais thérapeutiques biaisés.

Ce sont essentiellement les grandes revues qui publient les grandes études cliniques.

### 1-1.2. Internet.

Nous avons complété la recherche en allant sur des sites de recherche en sélectionnant les plus indépendants possible, gage d'une meilleure qualité de l'information.

Bases de données bibliographiques automatisées :

- Medline (*National library of medicine*, États-Unis) ;
- Embase (Elsevier, Pays-Bas) ;
- Pascal (CNRS-INIST, France).
- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne) ;

Autres sources :

- FORMINDEP ;
- PUPPEM ;
- *National guideline clearinghouse* (État-Unis) ;
- Minerva ;
- Esculape ;
- CHU de Rennes et Rouen ;
- HAS ;
- UFC-Que choisir ;
- AMELI ;
- Internet : moteurs de recherche.

### **1-2. Stratégies de recherche documentaire.**

Dans un premier temps, tous les articles concernant l'HTA dans la revue médicale Prescrire et dans certains guides de pratique clinique tels que le réputé Kaplan's Clinical Hypertension

(tout en sachant que Norman M.Kaplan a des relations d'intérêt avec de nombreuses firmes pharmaceutiques : Pfizer, AstraZeneca, Merck, Novartis, Bayer (159)) ont été lu.

Puis, toutes les recommandations éditées sur le thème de l'HTA en France, Angleterre, Canada, USA...

Le travail s'est poursuivi par la recherche des études cliniques, méta-analyses concernant le traitement en première intention, en monothérapie, dans l'HTA essentielle de l'adulte, peu ou pas compliquée, sur les bases de données bibliographiques automatisées.

Je suis rentrée en contact avec Mr Pesty François (Institut PUPPEM) qui m'a envoyé des études cliniques en rapport avec la prise en charge de l'HTA et plus particulièrement concernant les classes thérapeutiques IEC et ARAII.

Enfin, j'ai complété ma recherche par l'examen des références citées dans les articles analysés, ce qui m'a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'informations.

### **1-3. Stratégie d'analyse.**

Cette analyse se base sur l'enseignement reçu de la lecture critique d'article et s'inspire principalement des dix commandements enseigné par le Pr Bergmann (annexe n°1).

« Plus que tout, l'apprentissage de la lecture critique d'articles est le fondement de la sélection de l'information médicale, enjeu majeur de la pratique qui, contrairement à ce qu'avancent certains étudiants, n'est pas destiné à une élite universitaire et scientifique mais bien à la masse des praticiens de santé, en particulier en ville. La critique de l'information médicale, socle de l'amélioration des pratiques, est nécessaire aux médecins pour ne pas se laisser

submerger par les messages issus du marketing. Les professionnels de l'information sont passés maîtres dans l'art du détournement des résultats des études sur lesquelles se fondent nos pratiques et nos décisions. Seul un apprentissage personnel permettra aux professionnels de santé de prendre la vraie mesure des résultats des articles (44). »

D'une manière générale, il faut garder à l'esprit que dans l'analyse des grands essais, lorsqu'il n'y a pas de significativité, il n'est pas possible de conclure à l'identité dans les deux groupes puisque statistiquement on ne peut conclure, sauf méthodologie adaptée, à l'égalité mais seulement à l'absence de différence.

De plus, il faut rappeler que les méthodologies statistiques permettent de répondre à la question posée au risque généralement de 5 %, c'est à dire qu'il y a 5% de risque de conclure à tort à l'existence d'une différence qui en fait n'existe pas (45).

## **2- Les données exploitables des grands essais cliniques.**

### **2-1. Intérêts des essais cliniques.**

#### **2-1.1. Heuristique.**

C'est une étape dans le progrès scientifique (46).

La recherche clinique a pour but d'améliorer la connaissance sur un médicament, une pathologie, un procédé ou protocole de soin...

Les essais cliniques interviennent après un ensemble d'essais, d'études et de recherches obligatoires réalisées principalement sur des cultures cellulaires et également sur des animaux (137).

Sans essais cliniques, il n'y a pas de médicaments.

Les essais cliniques sont les essais systématiques d'un médicament chez l'homme (volontaires malades ou sains) afin d'en vérifier les effets, d'identifier tout effet indésirable, d'en étudier l'efficacité et la sécurité d'emploi.

### 2-1.2. Autorisation de mise sur le marché.

Pour obtenir l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) d'un médicament dans une indication donnée, il est obligatoire d'avoir soumis le médicament à des essais cliniques.

Pour être commercialisé, tout médicament fabriqué industriellement doit faire l'objet d'une AMM, délivrée par les autorités compétentes européennes ou nationales que sont l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments (EMA) ou l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps). Les laboratoires pharmaceutiques déposent auprès de ces autorités un dossier de demande d'AMM qui sera évalué selon des critères scientifiques de qualité, de sécurité et d'efficacité.

### 2-1.3. Evidence base médecin.

Le concept de l'evidence base médecine (EBM) est apparu en 1992 dans un article du JAMA. Les auteurs proposaient la formalisation d'un nouveau mode d'enseignement de la médecine reléguant au second plan « la bonne pratique » fondée sur l'acquisition d'un savoir basé sur l'expérience clinique non systématisée et la rationalité physiopathologique au profit de « l'évidence venue de la recherche clinique ». Selon Sackett en 1996, l'EBM est entre autre l'utilisation consciencieuse, explicite et judicieuse de la meilleure « evidence » du moment, pour une prise en charge personnalisée de chaque patient (47).

À ce jour, il est obligatoire d'enseigner la thérapeutique médicamenteuse sur la base des résultats des essais cliniques (46). La reproductibilité des résultats thérapeutiques constitue le garant de la qualité des soins dans le respect de l'éthique médicale (48).

#### 2-1.4. L'information.

La qualité et la véracité d'une information sur l'efficacité ou la sécurité des médicaments dépendent essentiellement de la méthodologie employée pour obtenir la preuve (46).

#### 2-1.5. Lutte contre « l'orphelinat ».

Certains médicaments au marché étroit (maladies rares) ne seront probablement jamais évalués (orphan drugs) (46).

### **2-2. Les limites.**

#### 2-2.1. Sur le plan général.

Les essais contrôlés randomisés sont la seule manière d'évaluer l'efficacité d'un médicament par rapport à un autre et d'établir un lien de causalité. Mais ce pré-requis n'est pas suffisant. Bien des essais contrôlés randomisés publiés (même dans de grandes revues) contiennent des biais. Il est donc essentiel que les essais randomisés soient bien faits, bien conduits, bien analysés et bien publiés. Une mauvaise publication est souvent associée à une estimation exagérée de l'effet du traitement (49).

De l'autre côté, il est toujours difficile au prescripteur de se faire un avis objectif de l'intérêt d'un nouveau médicament lors de sa mise sur le marché. Le médecin attend des comparaisons

fondées sur des essais cliniques rigoureux, étayés par des critères de jugement cliniques, répondant aux attentes des malades.

Or on assiste actuellement, malheureusement, dans la présentation des résultats des essais cliniques, à l'utilisation de critères de jugement dits "combinés". Ces "combinaisons" associent des évènements distincts voire disparates, intentionnellement incomplets, pour augmenter la probabilité de mettre en évidence une différence "statistiquement significative" entre les médicaments comparés (45, 50).

Cependant, en pratique, il faut toujours bien distinguer la différence "statistiquement significative" de celle qui s'avère cliniquement significative : c'est de la seconde, et uniquement de la seconde dont nous avons à nous soucier (50).

De plus, dans la partie « discussion », les résultats des essais cliniques concernant le critère principal doivent servir de base à la discussion pour recadrer ce résultat dans la littérature et en expliquer les mécanismes. Il ne faut pas admettre de discussion basée uniquement sur des résultats concernant les objectifs secondaires de l'étude.

### 2-2.2. Dans le cadre de l'HTA.

Il y a un consensus sur le fait que les grands essais randomisés considérant comme critère principal de jugement des évènements cardiovasculaires fatals et non fatals représentent le niveau de preuve actuellement le plus élevé. Cependant, il est reconnu que ces essais randomisés avec comme critère de jugement des évènements cliniques présentent aussi des limites (21).

Ces limites comprennent la nécessité de sélectionner des sujets âgés ou d'autres types de patients à risque élevé en vue d'une maximisation du nombre d'évènements répertoriés, et

donc d'augmenter la puissance des essais (21, 45). L'HTA non compliquée chez les sujets jeunes et à faible risque cardiovasculaire est rarement représentée et étudiée.

La conséquence fâcheuse est qu'il existe donc peu d'informations disponibles sur les bénéfices du traitement dans une large frange de la population hypertendue, celle-ci même qui est prise en charge par les médecins généralistes.

La plus importante limite est la durée nécessairement réduite d'un essai thérapeutique (en moyenne 4-5 ans) alors que l'augmentation de l'espérance de vie, et donc la durée prévisible du traitement chez les patients hypertendus d'âge moyen est de 20 à 30 ans.

Les bénéfices thérapeutiques sur le long terme, et selon les molécules utilisées, ont été récemment étudiés par la prolongation de l'observation des patients à la fin des essais, mais cela ne peut être réalisé que de manière non contrôlée, ce qui limite la portée des résultats, si l'on reste dans le système des essais cliniques (21).

Cependant, cela permet d'apporter des informations supplémentaires, sur le versant expérience clinique, un des 3 volets de l'EBM.

Enfin, au regard de l'ensemble des essais cliniques lus, on peut constater des fautes de méthodologie récurrentes :

- Étude non contrôlée : période de run-in (à définir) avec traitement de l'étude entraînant un biais de sélection car seuls les patients ayant bien toléré le traitement sont inclus (HOPE (51), PROGRESS (52), EUROPA (53), ON-TARGET (54)...).

Les résultats ne sont applicables que dans la population réellement étudiée c'est-à-dire la population des patients ayant toléré le traitement (45)

- Méthode de randomisation inadaptée (CAPPP (55) : randomisation par enveloppe, CONVINCENCE (56): randomisation par bloc...)

- Absence de double aveugle (études MRC simple aveugle (57), STOP-2 (58), CAPPP (55) étude ouverte comme NORDIL (59), HOT (29), ANBP2 (60), CONVINCENCE (56), ASCOT-BPLA (61)...)
- Calcul du nombre de sujet : réalisé mais non atteint dans l'étude ASCOT-BPLA (61) par exemple
- Étude versus placebo, alors que la démonstration des effets bénéfiques du traitement antihypertenseur a fait qu'il ne devenait plus éthique de réaliser des essais contre placebo dans l'HTA (PATS (62), STOP (63), HOPE (51), PROGRESS (52), EUROPA (53), LIFE (31), SCOPE (64)...)
- Modification du critère principal en cours d'étude (EUROPA (53)...)
- Critère principal le plus souvent composite ce qui diminue la puissance de l'étude (presque toutes les études)
- Choix de la population (cf plus haut)
- Croisement de traitement, ajout de traitement pour obtenir le seuil de PA : on est alors dans la réalité quotidienne, mais la comparaison exacte des 2 stratégies n'est plus vraiment possible (INSIGHT (65), ALLHAT (66), LIFE (31)...)
- Conclusion émise et mise en avant sur les analyses des critères secondaires (HOT (29), ANBP2 (60), PROGRESS (52)...)
- Analyse intermédiaire qui diminue la puissance des résultats finaux (ON-TARGET (54)...)
- Analyse post-hoc (ASCOT-BPLA (61), ANBP2 (60)...)
- Perdu de vue important (CONVINCENCE (56)...)
- Analyse non en intention de traiter (PROGRESS (52)...) Ce type d'étude en intention de traiter est normalement le meilleur dessin d'étude pour la clinique quotidienne puisqu'elle permet de répondre à la question, dans la population de l'étude, de l'utilité

globale du traitement, même s'il y a des patients qui ne l'ont pas supporté (45)

- Arrêt prématuré pour des raisons peu claires (CONVINCE (56), ASCOT-BPLA (61)...) )
- Durée d'étude courte rendant l'extrapolation sur le long terme impossible
- Financement par industries pharmaceutiques et conflits d'intérêts : nous abordons le sujet un peu plus loin.

Il existe de nombreux défauts méthodologiques au sein de la majeure partie des études cliniques, ce qui leur confère une validité douteuse et un niveau de preuve moins élevé que celui qu'on leur attribue. Elles sont pourtant publiées dans de grandes revues, intégrées dans les méta-analyses... Les conclusions sont exploitées pour faire des articles papiers ou électroniques concernant la prise en charge de l'HTA (67), des congrès, des cours...

### **2-3. Analyse des essais cliniques.**

Il existe une masse très importante de données de la science concernant la thérapeutique de la prise en charge de l'HTA essentielle.

Il est important, malgré tout, d'extraire les données validées de la science qui constituent la base scientifique d'aide au médecin dans ses choix thérapeutiques. Il n'existe pas de molécule « miracle » à utiliser en première intention. Cependant, est-ce qu'elles sont toutes équivalentes ?

Bien que l'on entende souvent que le plus important n'est pas le choix de la molécule mais de faire baisser la PA, les études cliniques montrent que les molécules ne sont pas équivalentes.

Le sujet aborde plus précisément l'HTA essentielle non ou peu compliquée de l'adulte car c'est la situation la plus courante concernant l'HTA et rencontrée en médecine générale où le

médecin initie le traitement en première intention (après confirmation diagnostic bien sûr).

Nous n'aborderons donc de ce fait pas l'HTA compliquée, car soit le patient est orienté vers les urgences (HTA sévère symptomatique ou avec retentissement viscéral) soit le patient est envoyé vers le cardiologue ou autre spécialiste rapidement. Ce dernier introduit alors le plus souvent un traitement en première intention.

Enfin, le patient peut déjà avoir un traitement antihypertenseur et nous ne sommes plus dans l'initiation du traitement de première intention.

### 2-3.1. HTA essentielle non ou peu compliquée.

Le choix de cette catégorie est simple : c'est la population la plus importante en consultation de médecine générale où le traitement antihypertenseur est introduit en première intention, et paradoxalement la moins représentée dans les études cliniques.

#### *- Place des diurétiques :*

Les diurétiques comme les bêta-bloquants ont souvent été les médicaments de premier choix dans la plupart des études d'intervention dans l'HTA dans les années 1990 à 2000.

- Dans deux essais versus placebo, des diurétiques ou des bêta-bloquants ont réduit statistiquement l'incidence des AVC chez les sujets hypertendus de moins de 65 ans (68). Selon une méta-analyse de Gueyffier en 1996, ces traitements ont évité au moins un AVC chaque année pour 1 000 sujets, mais n'ont pas modifié ni l'incidence des accidents coronariens, ni la mortalité totale (69).

- Chez les patients plus âgés, à partir de 60 ans, avec les **études EWPHE (70), HEP (71), SHEP (72), STOP (63), MRC older (73)**, certains diurétiques et bêta-bloquants ont

montré une diminution de l'incidence des AVC, des accidents coronariens, des insuffisances cardiaques et de la mortalité. En ce qui concerne la mortalité coronarienne, les diurétiques ont une efficacité comparable aux bêta-bloquants (IPPSH (74), HAPPY (75)). À noter, un essai a permis une comparaison prévue au protocole, entre un diurétique et un bêta-bloquant : l'incidence des accidents coronariens et celles des arrêts de traitement pour effets indésirables ont été statistiquement plus faibles sous diurétique que sous bêta-bloquant (68, 76).

Ces essais ont tous été réalisés traitement actif versus placebo, dans les années 1980-90. Depuis l'essai STOP (63) publié en 1991 et ayant démontré l'intérêt de traiter l'HTA, les essais versus placebo ne sont plus éthiquement acceptables.

- Dans les années 2000, de nouvelles études ont été réalisées. L'une des plus importantes études réalisées dans ce domaine est l'**étude ALLHAT** (66, 77). C'est le plus vaste essai de morbi-mortalité jamais réalisé dans l'hypertension artérielle.

Dans cette étude, sont inclus 33 357 personnes âgées de plus de 55 ans, hypertendues (PA  $\geq$  140/90 mm Hg) et ayant au moins un autre facteur de risque de maladie cardiovasculaire (antécédent d'IDM ou d'AVC, HVG prouvée, diabète sucré de type 2, tabagisme, HDL cholestérol bas).

Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, s'est déroulée aux États-Unis et au Canada sur une durée moyenne de 4,9 ans. L'analyse est en intention de traiter.

Quatre bras d'études ont été conçus dont un avec un diurétique, la chlortalidone (n = 15 255), un deuxième avec un inhibiteur calcique, l'amlodipine (n = 9 048), le troisième avec un IEC, le lisinopril (n = 9 054). Un groupe traité par un alpha-bloquant, la doxazosine, a été arrêté prématurément en raison d'un indice d'une mortalité accrue dans ce groupe.

Le critère de jugement primaire est la survenue d'un incident coronaire fatal ou d'un IDM non fatal. Les quatre critères de jugements secondaires sont : la mortalité globale, un AVC, une

pathologie coronarienne (le critère de jugement primaire + revascularisation + angor avec hospitalisation) et une maladie cardiovasculaire (pathologie coronarienne, AVC, angor sans hospitalisation, décompensation cardiaque et atteinte artérielle périphérique). Les résultats sont analysés selon la méthode en intention de traiter.

Le résultat est l'absence de différence statistiquement significative entre les 3 groupes pour le critère principal au terme de l'étude. Une prolongation de l'étude réalisée en ouvert 5 ans après la fin de l'étude confirme ce résultat : les nouvelles molécules antihypertensives, inhibiteur calcique et IEC ne font pas mieux que les diurétiques thiazidiques (78, 79, 80).

Concernant les critères secondaires prévues dans l'étude : aucune différence non plus, dans la mortalité totale, entre les 3 groupes.

Dans le groupe lisinopril, c'est un risque plus élevé de 15% d'accident vasculaire cérébral qui est enregistré ( $p < 0,001$ ) avec, également, un risque accru de 10 % de maladie cardiovasculaire ( $p < 0,001$ ). Si on différencie ces maladies cardiovasculaires, c'est un accroissement de 19 % du risque d'insuffisance cardiaque ( $p < 0,001$ ), une augmentation de 11% de risque d'angor ( $p = 0,01$ ) ou une hausse de 10% du risque de revascularisation coronarienne ( $p = 0,05$ ) qui sont observés dans le groupe lisinopril (81).

Après correction pour les variations de PA entre chaque groupe, les différences significatives observées dans les critères de jugement secondaires entre le groupe chlortalidone et les autres groupes persistent.

La population de l'étude peut être qualifiée, par certains aspects, de « typiquement américaine » (35 % des participants sont afro-américain, pour lesquelles il est démontré que les IEC sont moins efficaces et l'IMC moyen est de 30). Ce sont des limites dans l'extrapolation des résultats à la population européenne (81).

Par ailleurs, une des limites dans l'utilisation des diurétiques est souvent liée à la survenue plus fréquente de diabète par rapport aux autres traitements. L'étude ALLHAT réalisée sur une moyenne de 5 ans, ne retrouve pas d'augmentation de la morbi-mortalité dans le sous-groupe des diabétiques (66, 76). Au terme de la prolongation de l'étude, ce résultat reste validé (78,79,80).

En raison de son importance numérique (n = 33 357) et de sa méthodologie, cette étude est qualifiée pour beaucoup de « borne de repère » dans le traitement de l'HTA en première ligne (81).

Enfin, c'est une des rares études à avoir un financement mixte, public et privé. Nous en reparlerons plus loin, mais ceci permet d'augmenter la validité de cette étude de méthodologie très correcte.

*- Place des IEC :*

- Dans l'**étude ALLHAT** (66), les IEC n'ont pas fait mieux que les diurétiques.

- Dans l'**étude ANBP2** (60), on compare également un IEC (l'énalapril) à un diurétique thiazidé (l'hydrochlorothiazide). Il s'agit d'une étude australienne, effectuée en ouvert, randomisé ayant inclus 6 083 patients hypertendus de 65 à 74 ans. Le suivi médian a été de 4,1 ans. La moitié des patients était des femmes.

Le traitement initial était recommandé par téléphone, mais le choix de l'agent ainsi que le dosage était laissé au libre-arbitre du médecin généraliste.

Aucune différence significative n'est trouvée entre les deux médicaments pour le critère principal, critère combiné : événements cardiovasculaires et décès toutes causes confondues.

Ce n'est que dans une analyse post-hoc qu'une différence statistiquement significative, mais cliniquement peu pertinente (NST = 270 sur 4 ans) est observée pour les participants masculins, en ce qui concerne l'ensemble des incidents cardiovasculaires et de la mortalité totale, à l'avantage de l'énalapril. Cependant les analyses par sous-groupes sur une partie de la population ne sont pas acceptables.

De plus, 40 % des participants arrêtent prématurément le médicament de l'étude. Les doses de médicaments prises ne sont pas mentionnées (81) de la même façon que les traitements secondaires introduits pour obtenir l'équilibre tensionnel ne sont pas connus. Enfin, il y a 15% de perdu de vu (60).

L'avantage de ce travail est qu'il est basé sur des situations authentique, chaque généraliste ayant le libre choix du traitement ainsi que du moment de prescription. Et même si cette étude conduite dans des cabinets de médecine générale avec simple aveugle correspond à la réalité de la médecine comme elle est pratiquée, sur un plan méthodologique, sa validité scientifique est très limitée.

- L'**étude CAPPP** (55) est un essai de morbi-mortalité ayant inclus 10 985 patients âgés de 25 à 66 ans, ayant une PAD > 100mmHg, suivi sur une moyenne de 6,1 ans. Dans cette étude, on a comparé un groupe traité par un IEC, le captopril au traitement standard par diurétique ou bêta-bloquant.

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative pour le critère principal, critère composite incluant IDM et AVC fatal et non fatal, et autre décès d'origine cardiovasculaire.

Il s'agit d'une étude ouverte, dont la randomisation a été effectuée par enveloppe. Or une

procédure d'inclusion et de randomisation centralisée est indispensable dans un essai en ouvert. En son absence, il est très facile de favoriser l'attribution d'un des traitements aux patients les plus sévèrement atteints et d'introduire ainsi un biais de sélection. L'utilisation d'enveloppe dans un essai en ouvert est inacceptable (82).

Par ailleurs, l'analyse des caractéristiques de base révèle un déséquilibre important entre les groupes. La pression artérielle était plus élevée dans le groupe captopril que dans le groupe contrôle (166,6/103,6 vs 163,3/101,2 mm Hg,  $p < 0,0001$ ) ainsi que la proportion de diabétique. Ce déséquilibre introduit un biais de sélection et rend les résultats inexploitable (82, 83).

- L'essai **STOP-2** (58) est un essai randomisé, en ouvert, chez 6614 patients hypertendus âgés de 70 à 84 ans ayant comparé 3 groupes, un traité par inhibiteur calcique, un traité par IEC et un groupe traité par diurétique ou bêta-bloquant.

Après une surveillance d'une durée moyenne de 5 ans, il n'est pas apparu de différence statistiquement significative entre les trois groupes, ni pour la mortalité cardiovasculaire (critère principal d'évaluation), ni pour la mortalité totale, ni pour les autres critères cardiovasculaires. Mais, l'essai n'a pas permis d'écarter l'hypothèse d'une différence modérée d'efficacité préventive en raison d'une puissance statistique modeste, et de fréquents changements de traitement (58, 84).

Par ailleurs, cette étude pointe du doigt les effets secondaires de chaque classe thérapeutique. Mais, aucune comparaison statistique portant sur la fréquence des effets indésirables rapportés en fonction de la stratégie thérapeutique n'a été réalisé par les auteurs.

Il apparaît une nette disparité dans la tolérance entre les différents groupe.

On note :

- des céphalées chez 10% des sujets du groupe inhibiteur calcique et 25,5% d'OMI, contre 7,7 et 8,7 respectivement dans le groupe IEC et 5,7 et 8,5 dans le groupe traitement conventionnel
- des palpitations et de flush respectivement chez 7,9% et 9,7% du groupe inhibiteur calcique, contre 5,3% et 2,2% dans le groupe IEC et 2,9 et 1,6% dans le groupe conventionnel
- une toux sèche a été notée chez 30,1% dans le groupe IEC, contre 5,7% dans le groupe IC et 3,7% dans le groupe conventionnel
- des sensations d'extrémités froides ou de gêne respiratoire ont été rapportées dans 9,1 % et 11,8 % des cas respectivement dans le groupe traitement conventionnel, contre 3,3 et 7,3 % dans le groupe IEC et 2,5 et 8,5 % dans le groupe inhibiteur calcique.
- une insomnie et des cauchemars sont rapportés chez 4,3 et 5,8 % des patients dans le groupe du traitement conventionnel, contre 1,8 et 1,4 % dans le groupe IEC et 2,3 et 2,0 % dans le groupe inhibiteur calcique (58).

Selon J. Belmin, J.P. Vallée (85), l'application d'un simple test du chi deux sur le tableau publié concernant les effets indésirables, montre que les différences de fréquence citées ci-dessus sont statistiquement significatives.

Même, si le traitement conventionnel n'est pas indemne d'effet indésirable, il faut noter que ces données de tolérance contredisent l'idée que les nouveaux antihypertenseurs seraient mieux tolérés que les anciens.

En ce qui concerne les données de tolérance du traitement de référence, il est clair que les effets indésirables qui apparaissent plus fréquents dans ce groupe sont aussi des symptômes typiques des effets adverses des bêta-bloqueurs. Mais, faute de précision sur la proportion

relative de patients sous diurétiques et sous bêta-bloqueurs, il est difficile de tirer plus de conclusions de ces résultats.

Enfin, on peut regretter le caractère incomplet de l'information concernant des données importantes comme le taux d'interruption en raison d'effets indésirables, ou comme le nombre total d'effets indésirables dans chaque groupe, ou encore concernant la tolérance biologique (fonction rénale et hypokaliémie) des diverses stratégies (85).

- L'**étude HOPE** (51) n'a pas été analysée car elle étudie l'effet des IEC chez des patients à très haut risque cardiovasculaire (patients ayant une maladie cardiovasculaire ou un diabète et un autre risque cardiovasculaire) où l'HTA n'est pas forcément un critère d'inclusion.

Ainsi, l'analyse de ces essais étudiant entre autres les IEC, montre une méthodologie moins bonne que l'étude ALLHAT.

Aucune n'a montré de supériorité de l'utilisation des IEC dans le traitement de l'HTA avec peu de FDRCV associés.

De plus, on peut constater que les effets secondaires souvent reprochés aux diurétiques ne sont pas plus importants que pour les autres classes. On parle de manière récurrente des hypokaliémies sous diurétique mais rarement sont abordés les hyperkaliémies sous IEC ou ARAII. Ces deux dernières classes méritent au même titre que les diurétiques une surveillance biologique. Selon les recommandations de la HAS (7), la surveillance de la kaliémie sous diurétique, IEC et ARAII en cas de fonction rénale normale est la même à savoir : avant la mise sous traitement, 7 à 15 jours après la mise sous traitement, en cas d'événements intercurrents et enfin tous les 1 à 2 ans associé à la créatininémie et DFG.

Enfin, les IEC peuvent provoquer des angio-oedèmes, rares mais qui peuvent être mortels (86).

*- Place des inhibiteurs calciques :*

- Selon les résultats de l'essai **CAPPP** (55) ci-dessus ainsi que l'essai **ALLHAT** (66), les inhibiteurs calciques (Ica) n'ont pas montré de supériorité versus diurétique thiazidique en première intention.

- L'essai **NORDIL** (59), randomisé, en ouvert, a réparti 10 881 hypertendus (critère d'inclusion PAD > 100 mmHg jamais traité ou en cas de traitement, période de run-in de une semaine) âgés de 50 à 74 ans en un groupe traité par inhibiteur calcique, vérapamil et un groupe traité par diurétique ou bêta-bloquant.

Après une durée moyenne de l'étude de 4,5 ans, il n'est pas apparu de différence statistiquement significative pour le critère principal, critère composite regroupant tous les AVC, IDM et décès par maladie cardiovasculaire.

En ce qui concerne les effets indésirables sous traitement, les principales différences statistiquement significatives selon l'étude ( $p < 0,001$  à  $0,006$ ) concernent les céphalées plus fréquentes dans le groupe IC (8,5 % vs 5,7 %) et la fatigue 6,5 % vs 4,4 %, la dyspnée (3,9 % vs 2,9 %) et l'impuissance (3,7 % vs 2,3 %) plus fréquente dans le groupe contrôle (59, 84).

Cet essai comporte des limites méthodologiques qui relativisent la portée statistique des comparaisons : absence de double aveugle, fréquence de changement de traitement ou d'ajout complémentaire de traitement. Ces changements ont conduit à l'arrêt du diltiazem chez 23% des patients du groupe diltiazem, et à l'arrêt du diurétique, du bêta-bloquant ou de

l'association diurétique+bétabloquants chez 7% des patients du groupe diurétique ou bétabloquants (84). Ceci entraîne une diminution de la puissance de l'étude.

- Concernant les inhibiteurs calciques, une étude en double aveugle a comparé la nitrendipine versus placebo chez 4 695 hypertendus de plus de 60 ans présentant une HTA systolique. La durée moyenne de l'étude est de 2 ans. Au terme de l'étude, cet inhibiteur calcique a montré une diminution de la morbidité (diminution de l'incidence des AVC, l'incidence globale IDM et des insuffisances cardiaques) de manière statistiquement significative sans modifier la mortalité totale. Cet essai a établi une certaine efficacité préventive de la nitrendipine, mais ne permet pas de le comparer aux autres antihypertenseurs (84).

Cependant, cet essai est critiquable sur le plan éthique car il comporte un groupe placebo alors que l'intérêt de traiter l'HTA systolique à partir de 60 ans est démontré depuis 1991.

- L'**essai INSIGHT** (65) est un essai randomisé, en double aveugle, ayant comparé un ICa, la nifedipine LP (Chronadalte ®) à une association hydrochlorothiazide+amiloride (Moduretic ® ou autre) chez 6 321 hypertendus de plus de 55 ans ayant un autre facteur de risque cardiovasculaire associé. La durée moyenne de l'étude est de 3,5 ans, durée relativement courte.

Pour le critère principal, critère composite incluant incidence globale des décès par maladie cardiovasculaire, des IDM, des insuffisances cardiaques et des AVC, il n'est pas apparu de différence statistiquement significative. Ce résultat n'exclut pas une différence importante d'efficacité défavorable à la nifedipine en termes d'efficacité préventive : l'intervalle de

confiance de 95% va d'un avantage relatif de 10% pour l'inhibiteur calcique à un avantage relatif de 36% pour le diurétique.

Les arrêts de traitement ont été plus fréquents dans le groupe inhibiteur calcique, 38% versus 30% dans le groupe diurétique ( $p < 0,001$ ) principalement du fait des oedèmes périphériques, des céphalées et des flushs.

La puissance statistique de l'essai a été moindre que prévu. Au départ l'essai était conçu pour être un essai de supériorité pour devenir par la suite un essai d'équivalence.

Cet essai comporte donc de nombreuses faiblesses méthodologiques.

- L'**étude CONVINC** (56) est une étude internationale, dite en double aveugle, ayant inclus 16 602 patients hypertendu avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire associé. Le but est de comparer un groupe recevant un inhibiteur calcique, le vérapamil, versus un groupe contrôle diurétique ou béta-bloquant. Le critère principal est un critère composite associant l'apparition d'un premier événement de type AVC, IDM, décès lié à une maladie cardiovasculaire. Le résultat est une absence de différence statistiquement significative.

La durée moyenne de l'étude est de 3 ans. Initialement, la durée de l'étude était prévue pour une durée de 5 ans, mais fut arrêtée prématurément par le financeur pour des raisons commerciales non précisées.

La méthodologie de l'étude est douteuse rendant les résultats peu fiables. Le nombre de sujet inclus dans l'étude est supérieur au calcul du nombre de sujet nécessaire fait au préalable. La justification de ce fait est un nombre de retrait constaté au début de l'étude plus important que prévue.

L'investigateur a choisi avant la randomisation quel traitement serait le mieux pour le patient entre diurétique et bêta-bloquant dans le groupe contrôle. Le pourcentage de perdu de vue est de 7%, et il y a un doute quand à l'analyse n'est pas en intention de traiter. On peut noter une association de médicaments en seconde ligne de traitement important. Enfin, les groupes ne sont pas comparables dans la prise de traitement : le soir ou le matin, selon les molécules.

- L'étude **ASCOT-BPLA** (61) n'a pas été incluse dans cette analyse car elle concerne les patients hypertendus avec 3 FDRCV associés dans un essai évaluant les bi-thérapies antihypertensives.

Les inhibiteurs calciques ont mis en évidence une diminution de la morbidité cardiovasculaire sans diminution de la mortalité cardiovasculaire. Les essais STOP-2 (58), INSIGHT (65), NORDIL (59) et CONVINCENCE (56) n'ont pas la conception d'étude de supériorité. Les inhibiteurs calciques n'ont pas mis en évidence d'efficacité supérieure aux diurétiques ni aux IEC dans le traitement de l'HTA peu compliquée. On ne peut pas conclure non plus à une équivalence.

Ils ne sont donc pas un premier choix dans l'initiation d'un traitement antihypertenseur.

#### - Place des AAI :

Les AAI ou sartans sont une nouvelle gamme de traitement antihypertenseur étudié depuis peu.

Les seules études disponibles concernant l'évaluation des AAI dans l'HTA essentielle sont l'étude LIFE (31), VALUE et SCOPE (64). Mais, aucune étude de grande envergure n'a été réalisée chez le patient ayant une HTA essentielle non ou peu compliquée.

- L'étude **LIFE** (31) est la première grande étude d'intervention randomisée, en double-aveugle, sur le traitement de l'HTA essentielle avec un AAI, le losartan, versus le  $\beta$  bloquant le mieux évalué, l'aténolol.

Cependant, elle inclut des patients hypertendus sévères avec HVG élevé (Index de Sokolow-Lyon de 38 mm au moins à l'inclusion), soit une population très ciblée, à risque cardiovasculaire particulièrement élevé, qui ne représente qu'une petite partie de la population d'hypertendu traitée au cabinet médical de médecine générale.

- L'étude **VALUE** (87) concerne les patients hypertendus avec un haut risque cardiovasculaire (ayant 3 FDRCV associés).

Par ailleurs, trois cardiologues canadiens et britanniques emmenés par Martin Strauss de Toronto, ont analysé scrupuleusement l'ensemble des études sartans versus placebo. Leurs travaux mettent en évidence une augmentation paradoxale du risque d'IDM avec les sartans. Dans 9 des 11 études cliniques, les plus importantes comparant un sartan au placebo, d'avantage d'IDM sont observés avec les sartans. La différence est significative dans deux essais : VALUE (87) et CHARM-alternative (88). L'étude VALUE a comparé chez 15 000 patients à haut risque cardiovasculaire le valsartan à l'amlodipine, avec un suivi de 4,2 ans : 19% d'infarctus fatals ou non en plus avec le valsartan ( $p=0,02$ ). L'étude CHARM-alternative, enregistre 36% d'infarctus du myocarde en plus dans le groupe candesartan en dépit d'une réduction de la PA. Les auteurs avancent des explications biologiques ou

pharmacodynamiques pour expliquer ce paradoxe des ARAII. À noter que la dernière étude, ONTARGET (54) ne lève pas le doute, retrouvant d'avantage d'IDM avec le telmisartan que le ramipril (89, 90).

Pour ce qui a trait aux effets indésirables, cette étude apporte quelques éléments : le valsartan semble avoir autant d'effets indésirables que l'amlodipine, en partie différents. Des vertiges (16,5% des patients), des céphalées (15%), de la fatigue (10%), une diarrhée (9%), des plaintes d'angor (9%) et des syncopes (2%) sont significativement plus fréquents avec le valsartan qu'avec l'amlodipine (91).

- Seule l'**étude SCOPE** (64) a étudié les ARAII dans l'HTA essentielle avec de faible FDRCV, versus placebo.

C'est une étude contrôlée, prospective, randomisée, en double aveugle conduite chez 4 937 patients de 70 à 89 ans hypertendus avec une fonction cognitive conservée (MMSE score supérieur ou égal à 24). La durée moyenne de l'étude est de 3,7 ans.

L'objectif principal est d'évaluer le candesartan sur les événements cardiovasculaires majeurs. Ce critère principal est un critère combiné regroupant IDM et AVC fatal et non fatal et autres décès d'origine cardiovasculaire. On observe une absence de différence statistiquement significative pour le critère principal (réduction du RR=0.89 (IC de 95% : 0.75 to 1.06, p = 0.192)) (64).

L'analyse aurait été réalisée en intention de traiter.

À noter que pour des raisons éthiques, un traitement antihypertenseur a été ajouté en simple aveugle chez 49% des patients sous candesartan et chez 66% des patients du groupe placebo.

Ce n'est que dans une analyse post-hoc que l'impact du traitement candesartan versus placebo a été évalué sur le déclin cognitif. La proportion de patients ayant développé une démence sous traitement versus placebo ne se différencie pas de façon statistiquement significative.

En conclusion, les ARAII n'ont pas été évalués dans l'HTA essentielle non ou peu compliquée chez les moins de 70 ans, ils ne sont donc pas recommandés dans ce cadre en première intention. L'évaluation chez les plus de 70 ans a été réalisée versus placebo et les ARAII ne font pas mieux que le placebo.

Ils ne sont donc pas recommandés en première intention chez tout patient hypertendu avec pas ou peu de FDRCV associé.

De plus, en juin 2010, l'Agence européenne des médicaments a annoncé qu'elle mettait en place une analyse des données de fréquence des cancers chez les patients traités par ARAII. Ceci fait suite à la publication des données sur les cancers dans une méta-analyse de 9 essais cliniques ayant évalué un sartan avec un suivi d'au moins un an. Ces essais ont inclus 95 000 patients. Le Telmisartan (Micardis®, Pritor®) a été le sartan le plus représenté.

7,2% des patients recevant un sartan ont eu un diagnostic de nouveau cancer versus 6% des témoins. La différence est statistiquement significative, avec un RR de 1,09 (IC à 95% : 1,01 à 1,15). Parmi les types de cancers analysés, la différence a été statistiquement significative pour les cancers du poumon. En pratique, en attendant d'en savoir plus, rappelons que l'on dispose d'autres molécules mieux évaluées en première intention dans l'HTA essentielle.

L'HAS rappelle que le sartan n'est indiqué qu'en cas d'intolérance au IEC dans sa fiche de bonne pratique de 2008 (42, 92).

- Place des bêta-bloquants :

- Comme nous l'avons vu précédemment, ils constituent une classe ayant montré son intérêt dans le traitement de l'HTA essentielle de l'adulte via les **études STOP (63), HEP (71), EWPHE (70), SHEP (72), MRC older (73)**.

- Les résultats des **études STOP-2 (58), CAPP (55), NORDIL (59), CONVINC (56)** ne montre pas d'efficacité supérieure des ICa ou IEC versus bêta-bloquant.

Cependant, il n'a pas été réalisé d'étude d'envergure de type ALLHAT (66) avec un bras bêta-bloquant. Or, en l'absence d'un groupe traité avec un agent antihypertenseur d'une autre classe thérapeutique, on ne devrait pas conclure hâtivement à un effet de molécule, ni à un effet de classe pharmacologique. Cependant, des études antérieures comme l'étude MRC older, les études STOP (63), IPPSH (74), HAPPY (75) ainsi que des méta-analyses réalisées versus bêta-bloquant entre autres montrent l'absence de supériorité de cette classe, voir même dans certaines situations une supériorité des diurétiques thiazidiques à faible dose.

De nombreuses méta-analyses récentes ont été réalisées et ont remis en question la place des bêta-bloquants dans le choix des traitements concernant la prise en charge de l'HTA essentielle (156).

En conclusion, les nouveaux traitements ne sont pas supérieurs aux anciens, pour lesquels l'expérience est plus importante et reste d'actualité. De faibles doses de diurétique thiazidé

sont le traitement de premier choix pour l'hypertension artérielle essentielle non ou peu compliquée.

### 2-3.2. HTA chez le sujet âgé.

- La démonstration du bénéfice du traitement de l'hypertension chez le sujet âgé de plus de 60 ans a été apportée par la réalisation d'essais randomisés contre placebo. Les études EWPHE (70), STOP (63), et MRC older (73) ont été menées chez des hypertendus ayant une élévation de la PAS et PAD, et ont montré le bénéfice d'un traitement débuté par un diurétique thiazidique sur la prévention des complications cardiovasculaires.

- Secondairement, les **études SHEP** (72) et **SYST-EUR** (97) effectuées chez les hypertendus âgés ayant une élévation uniquement de la PAS ont confirmé que le traitement antihypertenseur débuté par un diurétique ou inhibiteur calcique réduisait la mortalité, le nombre d'AVC, de cardiopathies ischémiques, de maladies cardiovasculaires et les épisodes d'insuffisance cardiaque.

- L'**étude pilote menée pour HYVET** (93) a été effectuée dans 10 centres européens, en protocole ouvert et incluait 1 283 personnes hypertendues âgées d'au moins 80 ans, randomisées dans des groupes traités par diurétique, lisinopril ou placebo. Du diltiazem pouvait être ajouté, si nécessaire. Elle montrait une diminution significative du nombre d'AVC (OR 0,47; IC à 95% de 0,24 à 0,93), mais une tendance à une augmentation de la mortalité globale non significative (OR 1,23; IC à 95% de 0,75 à 2,01). Pour chaque AVC prévenu, un décès pour une autre cause était possible (94).

- Par la suite, l'**étude HYVET** (95) a étudié la prise en charge de l'HTA non compliquée de sujets âgés de plus de 80 ans. C'est une étude clinique multicentrique, comparative, randomisée, menée en double aveugle chez 4 761 patients hypertendus, dont l'objectif primaire consiste à évaluer les effets d'un traitement hypertenseur sur le risque d'AVC, fatal ou non, chez les patients âgés de 80 ans et plus. Les objectifs secondaires incluent toutes les causes de décès, d'origine cardiovasculaire ou non, et des décès survenus à la suite d'un AVC (94).

Le traitement antihypertenseur est l'indapamide à libération prolongée versus placebo, et en l'absence de contrôle de la PA, un IEC, le périndopril pouvait être associé à l'indapamide, toujours versus placebo.

La durée moyenne de l'étude est 1 an et 8 mois.

L'étude a été interrompue pour des raisons éthiques avant d'avoir atteint le nombre d'année-patient prévu.

Le protocole prévoyait trois analyses intermédiaires. L'étude s'est terminée prématurément lors de la seconde analyse en raison de bienfaits significatifs dans le groupe traité, en termes de réduction du nombre d'AVC de 41 % ( $p = 0,009$ ) et du nombre de décès de 24 % ;  $p = 0,007$ ), quelle qu'en ait été la cause. Il semblerait qu'entre les données conduisant à la décision de mettre un terme à l'étude (avril 2007) et les données de l'analyse finale des résultats (octobre 2007), 13 AVC et 54 décès soient venus perturber ces résultats. En effet, l'analyse finale nous donne pour le critère principal une réduction du risque d'AVC de 30 % (IC (95%) : -1 à 51,  $p = 0,06$ ), non statistiquement significative, et concernant le critère secondaire le nombre total de décès toutes causes incluses a diminué de 21 % (IC (95%) : 4 à 35,  $p = 0,02$ ). Le risque de décès à la suite d'un AVC ou d'une cause cardiovasculaire a été

réduit de 39 % (IC 95% : 1 à 62 ; p = 0,05) et 23 % (IC 95% : -1 à 40 ; p = 0,06) respectivement (96).

Il y a eu une grande majorité d'abandons (65,4 % des patients du groupe placebo et 66,3 % du groupe traité ont été suivis jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à leur décès), mais les analyses ont été réalisées en intention de traiter.

Les populations est européennes (Bulgarie, Roumanie, Russie) et chinoises sont mieux représentées : respectivement 56% et 39% de l'échantillon. Cette constatation pose question pour l'extrapolation des résultats à nos patients vus en médecine générale en France. Il s'agit aussi de personnes âgées en bonne santé : seuls 11,8% présentent une anamnèse cardiovasculaire, environ 7% un diabète et leur IMC moyen est situé juste sous les 25 kg/m<sup>2</sup> (94).

L'étude se montre peu critique par rapport aux effets secondaires d'un traitement antihypertenseur appliqué à la personne âgée, soit l'hypotension orthostatique, les chutes ou la détérioration de la fonction rénale. Certaines de ces données devaient être collectés d'après le protocole, mais les résultats ne sont pas disponibles.

En conclusion de l'étude, la diminution raisonnable de la tension artérielle chez les patients de 80 ans et plus a réduit le nombre de décès, toutes causes incluses, de manière significative avec un nombre de patients à traiter de 44 pendant une année et huit mois.

- Dans l'étude **SCOPE** (64) réalisée chez les plus de 70 ans hypertendus légers à modérés avec fonction cognitive conservée, l'analyse montre une absence de différence

statistiquement significative pour le critère principal : critère combiné regroupant IDM et AVC fatal et non fatal et autres décès d'origine cardiovasculaire (réduction du RR=0.89 (IC 95% : 0.75 to 1.06, p = 0.192)), entre le groupe candesartan versus placebo (64). Concernant l'analyse de sous-groupe, on retrouve une diminution du nombre d'AVC non fatal de 28% dans le groupe candesartan versus le groupe placebo statistiquement significative (IC 95% : 0.53 to 0.99, p=0.041), et pour tous les AVC une diminution de 24% non statistiquement significative (IC 95% : 0.58 to 1.01, p=0.056).

Il paraît donc légitime de traiter l'HTA du sujet âgé par de faible dose de diurétique, molécule la mieux évaluée, avec le plus de recul, les inhibiteurs calciques et les ARAII n'ayant pas été évalué versus diurétique dans ce cadre.

### 2-3.3. HTA et prévention primaire.

L'ensemble des données analysées dans cette partie représente soit des analyses de critères secondaires, soit des analyses à posteriori.

Rappelons qu'il n'est pas rare qu'un critère principal du jugement soit défini dans l'étude et qu'un certain nombre de critères secondaires soient associés. Il faut alors vérifier que les auteurs ne discutent pas uniquement les critères secondaires si le critère primaire n'a pas de significativité car le dessin et la puissance statistique d'une étude sont conçus pour le critère principal. Il faut donc se méfier dans l'interprétation d'une significativité dans les critères secondaires des études, car ces derniers ne servent théoriquement qu'à guider l'interprétation du critère primaire (45).

De la même manière, les sous-groupes d'analyse doivent avoir été définis si possible à priori pour permettre une bonne définition et une plus grande homogénéité au sous-groupe considéré. Lorsque les sous-groupes sont définis à posteriori, cela peut entraîner un biais de sélection et donc fausser l'analyse.

Il n'y a que lorsqu'un bénéfice apparaît significatif dans un sous-groupe, que l'on peut réellement penser qu'il existe un bénéfice du traitement dans le sous-groupe considéré, à condition que tous les facteurs confondants connus aient été envisagés (45).

Rappelons tout de même que d'une manière générale, l'analyse des sous-groupes permet de donner des tendances potentielles pour la création ou la réflexion de nouvelles études et qu'elle n'est pas une finalité en soit.

*- HTA et prévention primaire des AVC.*

L'HTA est le facteur de risque modifiable d'AVC le plus important, qu'il s'agisse d'un premier accident ou d'une récurrence. Environ 65 % des patients ayant un infarctus cérébral et 75 % des patients ayant une hémorragie cérébrale sont hypertendus. L'HTA multiplie par quatre le risque d'infarctus cérébral et par dix le risque d'hémorragie cérébrale. Depuis les premières publications de l'enquête de Framingham, on sait que le risque d'AVC augmente avec le niveau de PA ou PAD.

En prévention primaire, plusieurs études ont clairement démontré le bénéfice du traitement de l'HTA sur le risque vasculaire cérébral.

- Dès 1991, l'**étude SHEP** (72), portant sur 4 736 patients, a souligné le bénéfice de faibles doses de diurétiques (chlortalidone) plus ou moins associés à un bêtabloquant

(atenolol) pour traiter l'HTA systolique du sujet âgé en moyenne de 70 ans. La réduction du risque d'infarctus cérébraux était de 36 % dans le groupe traitement versus placebo de manière statistiquement significative, sans diminution de la mortalité totale (14).

- En 1997, l'**étude SYST-EUR** (97) montre l'efficacité d'une stratégie thérapeutique basée sur les inhibiteurs calciques chez 4 695 sujets européens d'âge moyen 70 ans et ayant une hypertension systolique pure. La diminution de la PA dans le groupe traitement versus placebo, s'est accompagnée d'une réduction relative du risque d'AVC non fatals de 42 % ( $p=0,003$ ) sans diminution statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire liée au AVC ni de la mortalité totale.

- Dans l'**étude ALLHAT** (66), concernant l'analyse des critères secondaires, on constate un risque plus élevé de 15% d'AVC enregistré dans le groupe lisinopril versus chlortalidone ( $p<0,001$ ). Après correction pour la variation de PA, les différences significatives observées persistent.

- Dans l'**étude ANBP2** (60), l'analyse des sous-groupes n'a pas montré de différence entre les deux traitements pour les premiers événements cardiovasculaires fatals, sauf pour les AVC fatals qui sont plus importants dans le bras IEC versus diurétique (OR 1.91 avec un IC de 95% :10.4-3.50,  $p= 0,04$ ).

- Dans l'**étude CAPP** (55), il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant le critère principal qui est un critère composite. Cependant, si on individualise chacun des critères, on constate pour l'événement AVC fatal et non fatal une diminution statistiquement significative en faveur du traitement

conventionnel diurétique ou bêta-bloquant versus IEC (RR 1.43 ; IC à 95% :1.12-1.82, p=0,004).

- L'analyse des critères secondaires dans l'**étude NORDIL** (59) montre une diminution significative du risque de tout AVC sous diltiazem (OR 0.80, IC 95 % : 0,65-0,99, p= 0.04 soit une diminution du RR de 20 %) et une diminution de la mortalité lié à un AVC, non significative mais toujours en faveur de l'IC (84).

*- HTA et prévention primaire des coronaropathies.*

L'HTA est un facteur important dans la progression de la maladie coronarienne.

- Dans l'**étude ALLHAT** (66), l'incidence des coronaropathies mortelles et des IDM non mortels (critère principal) n'a pas été différente entre les 3 groupes, sans différence statistiquement significative (1,9% par an). La mortalité totale a également été du même ordre dans les 3 groupes, sans différence statistiquement significative (2,9% par an) (76).

- Dans l'**étude ANBP2** (60), dans l'analyse des sous-groupes, dans la catégorie événements coronarien où il n'existe pas de différence statistique significative entre les deux traitements, on observe une diminution dans la sous catégorie des IDM en faveur des IEC ( OR 0.68 ; IC 95% : 0.47–0.98, p=0.04). Mais ceci est tout à fait inexploitable en pratique clinique, il faudrait une étude plus spécifique pour confirmer ce genre de constat.

- Dans l'**étude NORDIL** (59), dans le groupe diltiazem l'incidence des IDM a paru plus élevée sans différence statistiquement significative.

*- HTA et prévention primaire de l'insuffisant cardiaque.*

- Selon les résultats de l'**étude ALLHAT** (66) pour les critères secondaires, dans le groupe amlodipine, un risque plus élevé de 38% d'insuffisance cardiaque est observé ( $p < 0,001$ ) versus chlortalidone.

Ce qui est encore plus surprenant c'est l'augmentation du risque d'insuffisance cardiaque de 19% dans le groupe lisinopril versus chlortalidone ( $p < 0,001$ ) ainsi qu'une augmentation de 11% de risque d'angor ( $p = 0,01$ ). Ce dernier résultat pertinent n'est pas lié à un moindre contrôle de la PA dans le groupe lisinopril étant donné qu'il persiste après correction pour cette différence tensionnelle.

Donc, même dans l'optique de la prévention (et du traitement) de l'insuffisance cardiaque chez des patients hypertendus, les diurétiques ont toujours un rôle essentiel (81).

- Selon une analyse complémentaire dans l'**étude STOP-2** (58), l'incidence des IDM et celles des insuffisances cardiaques ont semblé plus élevées dans le groupe inhibiteur calcique que dans le groupe IEC. Mais l'interprétation de ce résultat est difficile car sa significativité statistique est faible (84).

#### 2-3.4. HTA et diabète : quelques mots.

Les traitements les plus anciens à savoir les bêta-bloquants et surtout les diurétiques thiazidiques sont connus pour avoir comme effet secondaire d'induire un diabète. Est-ce pour autant un frein majeur à l'utilisation des diurétiques thiazidiques en première intention comme le suggéreraient certains ?

- L'**étude ALLHAT** (66) fait un pas supplémentaire et démontre la supériorité du diurétique thiazidique pour les patients hypertendus présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, y compris dans les sous-groupes de patients atteints de diabète sucré (36 % de la population de l'étude). De surcroît, l'IEC lisinopril ne semble apporter aucun bénéfice supplémentaire par rapport à la chlortalidone dans cet important groupe de diabétiques (n = 12 063) (81).

Les analyses des sous-groupes définis dans le protocole montre même que le bénéfice de la chlortalidone se poursuit chez les diabétiques (66, 76).

Par ailleurs, une analyse des données de suivi poursuivie suite à l'étude, montre l'absence d'augmentation de morbi-mortalité concernant le sous-groupe des diabétiques dans le groupe chlortalidone (78, 79, 80).

- Dans l'**étude CAPPP** (55), l'analyse des critères secondaires, notamment la survenue ou majoration d'un diabète de type 2, a été moindre dans le groupe IEC comparativement au traitement de référence par diurétique ou bêta-bloquant (RR 0,86 avec IC 95% :0,74-0,99 ; p=0,039), valeur qui persiste après ajustement pour l'âge, le sexe, la PA et le nombre de diabétiques. Une analyse plus poussée du sous-groupe de diabétique a montré une diminution de la fréquence de tous les événements cardiovasculaires et de la mortalité totale en faveur du groupe captopril. Ces constats sont similaires aux résultats trouvés dans l'étude ABCD (98), mais dans l'étude UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 39) (99) le traitement par captopril n'a pas fait mieux que le traitement par bêta-bloquant pour prévenir les complications macrovasculaires et microvasculaires.

- Dans l'**étude NORDIL** (59), il n'est pas apparu de différence statistiquement significative dans l'apparition d'événements cardiovasculaires définis dans le critère principal ou secondaire, entre inhibiteur calcique et diurétique ou bêta-bloquants dans l'analyse du sous-groupe de diabétique.

Bien que le sujet soit limité à l'HTA peu ou pas compliquée, du fait des « accusations » souvent portés contre les diurétiques thiazidiques, il semble important de montrer que finalement dans le cadre HTA et diabète, les autres molécules ne font pas mieux que les diurétiques thiazidiques.

## **2-4. Les méta-analyses.**

### **2-4.1. Définition.**

Les méta-analyses consistent à grouper plusieurs études sur le même sujet et à les rassembler pour essayer d'en tirer des conclusions sur un nombre plus important de patients. Elles sont considérées sur le plan scientifique et analytique comme ayant le niveau de preuve le plus élevé, notamment dans l'aide à la prise de décision médicale (EBM).

### **2-4.2. Les Limites.**

Bien qu'elles aient une puissance statistique plus importante que les essais individuels et puissent à ce titre procurer une bonne mesure de l'effet moyen des traitements, elles ont aussi des limites.

Il faut se méfier grandement de ce type d'analyse car les critères d'inclusion et d'exclusion sont souvent différents d'une étude à l'autre. Par ailleurs, chaque étude doit avoir un nombre suffisant de patients pour être analysé, sinon, l'étude qui a eu le plus gros recrutement de patients risque de modifier le résultat final (45).

Enfin, par définition ce sont des analyses post-hoc, le choix des traitements est souvent arbitraire, ces essais ne sont pas homogènes, et leurs différences ne sont pas toujours accessibles à des tests statistiques (21).

### 2-4.3. Les résultats dans l'HTA essentielle peu ou pas compliquée.

- En 1995, Psaty publiait une méta-analyse d'un certain nombre de grands essais thérapeutiques dans l'HTA (100). Cet article montrait que le traitement de l'HTA par les inhibiteurs calciques était associé à un risque accru de 60% d'IDM, par rapport aux diurétiques thiazidiques et aux bêta-bloqueurs. Lorsque les doses étaient augmentées, le risque d'IDM diminuait avec les bêta-bloqueurs et augmentait avec les inhibiteurs calciques.

Les Canadiens particulièrement intéressés par cette question, ont publié dans leurs recommandations nationales de l'époque, l'analyse de sept essais concernant les inhibiteurs calciques. La seule étude qui dans cette sélection plaide nettement pour les inhibiteurs calciques est STONE (101), mais elle pose des problèmes méthodologiques : simple aveugle, allocation du traitement alterné (non randomisé), réallocation de 74 patients du groupe placebo au groupe nifedipine, perdus de vue (16.5 % sous nifedipine, 21.4 % sous placebo).

Par la suite, la publication d'un certain nombre de grands essais sur les inhibiteurs calciques va plutôt dans le sens positif (étude ABCD, HOT...) : il semble que ces médicaments ne

soient pas des antihypertenseurs pires que les autres, mais aucune étude n'a une méthodologie vraiment adaptée pour répondre à la question qu'a posée Psaty (102).

- En 2001, Staessen a publié une méta-analyse (103) qui tente de répondre à 2 questions. La première est de savoir s'il existe une différence d'efficacité entre les « anciens » et les « nouveaux » médicaments antihypertenseurs pour la prévention des complications cardiovasculaires. La seconde est de préciser d'éventuels avantages spécifiques de certaines classes de médicaments. Les auteurs sélectionnent 9 études, toutes prospectives, contrôlées, randomisées dont 5 études en ouvertes et 4 études en double aveugle, ayant inclus au moins 100 patients suivis au moins 2 ans. Comparés aux « anciens » médicaments (diurétiques thiazidés et  $\beta$  bloquants) les « nouveaux » (antagonistes calciques et IEC) offrent la même protection cardiovasculaire. Cependant, les antagonistes calciques offrent une meilleure protection contre l'AVC de 13,5 % et une moindre protection de 19,2 % contre l'IDM. Ces études présentent une hétérogénéité significative.

Une méta-régression de 27 études montre que cette différence d'effet protecteur est due à une différence de la pression artérielle systolique (7, 104).

- Une nouvelle méta-analyse de Pasty en 2003 (105) a tenté de synthétiser les résultats de 42 essais cliniques, représentant au total 192 478 hypertendus, sans ATCD d'IDM ni d'insuffisance cardiaque, et traités selon 7 modalités dont le placebo. Les faibles doses de diurétiques ont été plus efficaces que le placebo pour réduire les complications cardiovasculaires et la mortalité totale.

Aucun des autres antihypertenseurs (béta-bloquants, IEC, ICa, alphabloquants, ARAII) n'a été plus efficace que de faible dose de diurétique pour réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. Au contraire, les comparaisons sur les divers critères sont soit statistiquement en faveur des diurétiques, principalement en prévention de l'insuffisance cardiaque et des AVC, soit ne montrent pas de différence statistiquement significative (7, 106, 107).

Cette méta-analyse permet une comparaison bétabloquant versus faibles doses de diurétique, qui n'avait pas été faite dans l'étude ALLHAT. Par rapport aux bétabloquants, les diurétiques ont été associés à une réduction statistiquement significative de l'ensemble des accidents cardiovasculaires.

- Récemment est parue une méta-analyse de Wright et Musini (108) d'excellente qualité avec des critères d'inclusion stricts (groupe contrôle uniquement avec placebo ou absence de traitement, durée de traitement de minimum 1 an, mention correcte des critères forts, description claire de la population d'étude, analyse en intention de traiter). Le recours à de tels critères d'inclusion sévères conduit à jeter par-dessus bord des études renommées, telle ALLHAT.

L'analyse des données de 58 040 patients (âge moyen de 62 ans) inclus dans 24 études montre que les thiazides à faible dose (<50 mg/j de chlortalidone ou <5 mg/j d'indapamide) réduisent la mortalité, le nombre d'événements cardiovasculaires, d'AVC et de pathologies coronariennes (voir tableau). Les résultats les plus favorables sont obtenus en prévention primaire en cas d'HTA modérée à sévère (PA  $\geq$ 160/100 mmHg ; NST de 20 sur 5 ans) (109).

Ces résultats concordent avec ceux d'une précédente synthèse de Wright (110) et de la méta-analyse de Law (111). Malgré une réduction des chiffres tensionnels plus forte avec les IEC, les résultats cliniques sont les mêmes que sous diurétiques à faible dose. Sous bêta-bloquant ou antagoniste calcique, aucune diminution significative de la mortalité ou des pathologies coronariennes n'est montrée.

*Tableau. Réduction de mortalité, d'affections coronariennes, d'AVC et d'événements cardiovasculaires avec les thiazides, les thiazides à faible dose, les IEC, les bêta-bloquants et les inhibiteurs calciques versus placebo ou absence de traitement, en Risque Relatif avec Intervalle de confiance à 95% chez des patients avec hypertension artérielle non compliquée.*

	<b>Mortalité</b>	<b>Affections coronariennes</b>	<b>AVC</b>	<b>Evénements cardiovasculaires</b>
Thiazides	0,89 (0,83-0,96)	NS	0,63 (0,57-0,71)	0,70 (0,66-0,76)
Thiazides à faible dose	0,89 (0,82-0,97)	0,72 (0,61-0,84)	0,68 (0,60-0,77)	0,70 (0,64-0,76)
IEC	0,83 (0,72-0,95)	0,81 (0,70-0,94)	0,65 (0,52-0,82)	0,76 (0,67-0,85)
Bêta-bloquants	NS	NS	0,83 (0,72-0,97)	0,89 (0,81-0,98)
Antagonistes calciques	NS	NS	0,58 (0,41-0,84)	0,71 (0,57-0,87)

NS = non significatif

- Une méta-analyse de Gueyffier et al. (112) suggérait que la réduction de la PA chez le sujet âgé de 80 ans et plus réduisait l'incidence des AVC, mais augmentait la mortalité de 14 % ce qui concorde bien avec les résultats de l'étude HYVET-pilot (93). Ces données sont cohérentes avec les observations de cohortes anciennes ou plus récentes, au cours desquelles les sujets très âgés (> 80 ans voire > 90 ans) ayant la PAS et PAD la plus élevée avaient la survie la plus longue (7).

- Afin de préciser les bénéfices des traitements de l'HTA chez les patients âgés, un groupe du réseau Cochrane a publié fin 2009 (113) une méta-analyse de 15 essais randomisés d'un traitement antihypertenseur initial par diurétique thiazidique, versus placebo ou absence de traitement. Ces essais ont regroupé au total 24 055 patients âgés de 60 ans ou plus, ayant une HTA modérée à sévère. Les critères d'évaluation utilisés par les auteurs ont été la mortalité totale et un critère combinant mortalité et morbidité d'origine cardio-vasculaire. Selon cette méta-analyse, le traitement de 1 000 patients a permis d'éviter en moyenne 12 décès qu'elle qu'en soit la cause et 43 événements cardio-vasculaires (mortels ou non). Chez les patients âgés de 80 ans ou plus, on a observé une réduction statistiquement significative de la mortalité et de la morbidité d'origine cardio-vasculaire, mais sans réduction de la mortalité totale.

Le nombre d'abandons de traitement pour effets indésirables a été rapporté dans 3 essais avec 111 abandons pour 1 000 patients recevant un diurétique versus 65 pour 1 000 témoins (114). En somme, la balance bénéfice-risque est en faveur d'un traitement antihypertenseur chez les patients hypertendus âgés de plus de 60 ans, en débutant par de faible dose de diurétique thiazidique.

La balance bénéfice-risque est en faveur d'un traitement antihypertenseur chez tous les hypertendus ayant une HTA essentielle peu ou non compliquée, en débutant par de faible dose de diurétique thiazidique. En France, faute de chlorthalidone (arrêt de commercialisation), nous disposons de l'hydrochlorothiazide (Esidrex®).

## **2-5. Financements et liens d'intérêts.**

### **2-5.1. L'investissement des industries pharmaceutiques dans les essais.**

Ce type d'information est accessible dans la partie « remerciement » d'une étude médicale.

Or, on peut constater que pratiquement toutes les études analysées sont financées exclusivement par les laboratoires pharmaceutiques et que beaucoup de médecins reçoivent des subventions et aides de la part de ces mêmes laboratoires.

- L'étude CONVINC (56) a été arrêtée avant la fin de l'étude, prévue pour une durée de 5ans, par le financeur pour des raisons commerciales. (cf dans l'étude)

L'étude HOT (29) est financée par Astra Zeneca ... INSIGHT (65) par Bayer ... ASCOT-BPLA (61) par Pfizer...

- Dans l'étude ASCOT-BPLA (61), on peut lire : « Les critères validés n'ont pas été considérés comme des événements indésirables graves (bien que certains résultats rejetés aient pu l'être) et ont été notifiés à Pfizer, le promoteur principal de l'étude. » Puis dans la déclaration des liens d'intérêts on peut lire que les collaborateurs, qui composent le Comité exécutif et sont membres du Comité directeur, ont conçu l'étude, rédigé le protocole, supervisé la conduite de l'étude, coordonné le recueil des données, élaboré le plan d'analyse, supervisé les analyses, interprété les résultats et rédigé le rapport. Ces mêmes collaborateurs ont eu un rôle de consultants et ont reçu le remboursement de leurs frais de déplacement, une rémunération pour des conférences ou des financements de recherche de la part de un ou plusieurs laboratoires pharmaceutiques qui commercialisent des médicaments antihypertenseurs... et ils ont reçu une aide financière de Pfizer ....

- L'étude STOP-2 (58) a été approuvée par The Swedish Society of Hypertension et a été financée par Astra, Merck Sharp et Dohme, par Sandoz et Zeneca.

- Pour l'étude CAPPP (55) : « this study was supported by a grant from Bristol-Myers Squibb ».

Quelques études ont un financement mixte :

- L'étude ANBP2 (60) a été « Supported by the Australian Commonwealth Department of Health and Aging; the National Health and Medical Research Council of Australia; and Merck Sharp & Dohme, Australia. Dr. Wing has reported receiving grants from Merck Sharp & Dohme. Dr. Beilin has reported receiving grants from Fisheries Research and Development Corporation. Dr. Johnston has reported receiving consulting fees and lecture support from Bristol-Myers Squibb and receiving consulting fees from Merck Sharp & Dohme. »

- L'étude ALLHAT (66) a été sponsorisée par le National Heart, Lung and Blood Institute (U.S.) et la firme Pfizer. Les médicaments de l'étude ont été fournis par les firmes Pfizer, AstraZeneca et Bristol-Myers Squibb. Certains auteurs ont servi de consultant ou reçu une indemnisation de certaines industries pharmaceutiques.

Aucune étude médicale n'a de financement public exclusif.

S'il existe des liens avec les industries pharmaceutiques, on peut se poser la question de la liberté qu'ont les auteurs pour donner l'ensemble de leurs résultats. En effet, il n'est pas rare de voir dans certaines études : des omissions de données avec des résultats importants passés sous silence, des conclusions sur des critères secondaires ou sur des sous-groupes...

Ceci correspond aux « conflits d'intérêts ». De ce fait, des protocoles d'études sont créés pour être favorables à la molécule testée avec des biais d'inclusion (exclure des patients qui risquent de négativer l'essai), de durée de suivi (durée raccourci au moment où la différence entre les deux traitements est la plus grande, cf l'histoire du Celebrex ®) ...

Enfin, les méta-analyses ne sont pas indemnes de liens d'intérêts non plus.

Des auteurs américains ont recherché l'existence d'une relation entre les conclusions de méta-analyses et leur financement par les firmes. 124 études ont été retenues, dont 40% avec un lien industriel. Les études financées par les firmes ont 55% de chance de présenter des résultats positifs (résultat non significatif). Par contre, de telles études s'associent significativement à des conclusions favorables avec un rapport de côte (OR) de plus de 4 (115).

### 2-5.2. Déclarations des liens d'intérêts.

Les déclarations des liens d'intérêts sont réglementées en France, rarement appliquées mais tendent à l'être de plus en plus.

La déclaration des liens d'intérêt est obligatoire par application de l'article 26 de la loi du 04 mars 2002, relative aux mentions et conflits d'intérêts. Cette loi a créé une obligation pour les médecins de faire état de leurs liens d'intérêts, à l'occasion de chaque manifestation publique. Cette obligation est codifiée à l'article L.4113-13 du Code de la santé publique, qui dispose :  
*« Les membres des professions médicales qui ont des liens avec des entreprises et établissements produisant ou exploitant des produits de santé ou des organismes de conseil intervenant sur ces produits sont tenus de les faire connaître au public lorsqu'ils s'expriment*

*lors d'une manifestation publique ou dans la presse écrite ou audiovisuelle sur de tels produits.*

*Les manquements aux règles mentionnées à l'alinéa ci-dessus sont punis de sanctions prononcées par l'ordre professionnel compétent. ».*

Toutefois, à défaut de décret d'application, la loi est restée sur ce point inappliquée pendant cinq ans. Le décret n'ayant été adopté que le 25 mars 2007 (116). Au terme de ce décret :

*« L'information du public sur l'existence de liens directs ou indirects entre les professionnels de santé et des entreprises ou établissements mentionnés à l'article L.4113-13 est faite, à l'occasion de la présentation de ce professionnel, soit de façon écrite lorsqu'il s'agit d'un article destiné à la presse écrite ou diffusé sur Internet, soit de façon écrite ou orale au début de son intervention, lorsqu'il s'agit d'une manifestation publique ou d'une communication réalisée pour la presse audiovisuelle »*

Cette transparence exigée, entre autres des médecins, est de surcroît érigée en gage d'indépendance par le Conseil National de l'Ordre des Médecins, l'article 5 du code de déontologie médicale (117) dispose que le médecin ne peut *« aliéner son indépendance professionnelle sous quelque forme que ce soit »*. Cette déclaration du médecin doit permettre au public d'apprécier correctement l'intervention du médecin, en fonction des liens développés et reconnus par ce dernier (118).

Ainsi, comment attribuer une crédibilité à une étude financée par les industries pharmaceutiques ?

La finalité n'est pas toujours l'intérêt du patient, comme de nombreux exemples le montrent encore à ce jour (Vioxx®, Médiator®, Avandia®, Tamiflu®...).

Les industriels ont des impératifs de rentabilité financière qui dépassent parfois la rigueur scientifique comme la non déclaration d'effets secondaires lors de la mise sur le marché du Vioxx® alors élément essentiel qui aurait dû ne pas aboutir à la commercialisation de cette molécule.

Toutes ces imprécisions ne sont pas sans conséquence sur la prise en charge des patients.

### **3- Les Recommandations.**

L'HTA est un problème de santé publique, et comme tout grand problème de santé publique, il fait l'objet de recherches variées et nombreuses. Cependant, la masse de données étant considérable, les cliniciens ne peuvent en général individuellement en prendre connaissance et en juger sa pertinence. Ils ont besoin de synthèse et de guide pratique leur permettant d'intégrer les progrès véritables à leur pratique.

Pour ce faire, ces synthèses et guides de pratique devraient s'appuyer sur des preuves solides : une documentation exhaustive et actualisée, les résultats des essais cliniques comparatifs, élaborés en toute indépendance et selon une méthodologie transparente.

Cependant, les recommandations se basent sur les études cliniques ayant un financement le plus souvent exclusivement par les industries pharmaceutiques. Les experts participants à la mise en place de ses recommandations ont parfois, eux aussi, des liens d'intérêts économiques avec ces mêmes firmes.

Par exemple, en mars 2009 dans un article qui a fait date, le Formindep révélait comment la HAS, dans l'élaboration d'au moins deux de ses recommandations parmi les plus importantes, celles sur le diabète et la maladie d'Alzheimer, faisait peu de cas de la législation et de ses

propres règles internes sur la gestion des conflits d'intérêts des experts et auteurs de ses documents (161).

Dans un récent rapport portant sur plus de 200 guides (provenant de divers pays) déposés en 2004 au National Guideline Clearinghouse des États-Unis, on constate que «plus du tiers des auteurs ont déclaré avoir des liens financiers avec les sociétés pharmaceutiques en cause et environ 70 % des groupes sont touchés». De plus, presque la moitié des guides ne disaient rien des conflits d'intérêts (162).

Une lecture critique est nécessaire quelque soit le texte, l'article publiée.

### **3-1. Internationales de l'OMS 1999 et 2003.**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en collaboration avec la Société internationale d'HTA a publié en 1999 (119) un document comportant les dernières recommandations pour la prise en charge et le traitement de l'HTA.

Ces directives ont donné lieu à de nombreuses critiques et contestations de la part d'experts en HTA et d'associations de praticiens.

La première raison qui a jeté la suspicion sur ces recommandations est l'hésitation qui a précédé la publication de ces recommandations. Dans un premier temps, l'OMS diffuse un communiqué de presse dans lequel elle se dissocie du groupe de travail et dénonce le parrainage de l'industrie pharmaceutique dans la diffusion de ces recommandations (120). Puis revirement, l'OMS précise qu'elle n'exprime aucun désaccord et reconnaît la validité scientifique de ces recommandations. Par ailleurs, plusieurs observateurs ont noté que les

recommandations WHO-ISH 1999 faisaient la part belle aux données issues de l'essai Syst-Eur et de l'essai HOT, soutenus par des laboratoires pharmaceutiques.

Une lettre ouverte au directeur général de l'OMS, co-signée par des centaines de praticiens de 60 pays a été diffusée sur Internet par les membres de la WONCA (World Organisation of Family Doctors) dénonçant l'influence de certaines firmes pharmaceutiques dans l'élaboration de ces recommandations (16).

Dans les recommandations de 1999, le groupe de travail propose d'utiliser en première intention indifféremment une des **6 classes de médicaments hypotensifs**. Or ceci est en contradiction avec les données du moment qui montraient que les diurétiques et les bêta-bloquants étaient les seuls médicaments ayant montré une efficacité sur la morbi-mortalité dans l'HTA non compliquée sans diabète. Les IEC étaient en cours d'évaluation, les inhibiteurs calciques avaient montré une augmentation du taux d'infarctus chez les hypertendus diabétiques et les ARAI n'avaient fait l'objet d'aucun essai clinique validé.

En 2003, le WHO-ISH publie de nouvelles recommandations (3). Le texte ne précise guère les modalités de travail du groupe, pas plus que les modalités de recherche documentaire. Des experts internationaux ont participé au groupe de travail. La rédaction a été confiée à 2 responsables qui ont eux-mêmes désigné 2 autres experts pour constituer un groupe d'écriture de 4 membres. Cependant, les modalités de désignation de ces experts ne sont pas connues non plus. Par contre, les liens d'intérêts apparaissent en appendice du texte. On apprend que deux personnes sur 4 du groupe d'écriture ont déclaré des liens d'intérêts avec des firmes pharmaceutiques, dont plusieurs commercialisent des antihypertenseurs (15).

Le groupe de travail a privilégié, dans ces dernières recommandations de 2003, les essais comparatifs ayant pris des critères de jugement cliniques et retenu les antihypertenseurs conduisant à une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire. Ces données ont conduit le groupe à considérer qu'une **petite dose de diurétique** représente le choix thérapeutique initial, pour la majorité des hypertendus, en l'absence d'indication spécifique pour d'autres antihypertenseurs.

### **3-2. Américaines JNC7 2003.**

Selon les recommandations américaine publiée en 2003 (12), les **diurétiques thiazidiques** sont la base du traitement antihypertenseur dans la majorité des essais cliniques.

Dans ces essais, les diurétiques ont été presque inégalés dans la prévention des complications cardiovasculaires des patients hypertendus (ALLHAT (66)). L'exception étant pour eux l'étude ANBP2 (60), qui a rapporté des résultats légèrement meilleurs des IEC versus diurétiques chez les hommes blancs (pour rappel, sous-groupe dans l'analyse d'une étude réalisé en ouvert).

Les diurétiques augmentent l'efficacité antihypertensive des schémas de polythérapie, peuvent être utiles dans le contrôle de la PA et sont plus abordables. En dépit de tout cela ils sont sous utilisés.

Elle préconise l'utilisation de **diurétiques thiazidiques** comme traitement initial pour la plupart des patients hypertendus, soit seul ou en association à d'autres classes selon le seuil de l'HTA (introduction de bithérapie d'emblée possible à partir du seuil PAS > ou égale 160 mmHg et PAD > ou égale à 100 mmHg).

### **3-3. Françaises HAS 2005.**

- Selon les recommandations de l'ANAES 2000 (22), le choix du traitement médicamenteux initial doit être adapté à la situation clinique de chaque patient, ses caractéristiques physiologiques, et les effets favorables ou défavorables attendus pour certaines indications ou pathologies associées.

En dehors de ces indications spécifiques ou formelles, le choix doit se porter sur une classe médicamenteuse ayant fait l'objet d'essais probants : **diurétique thiazidique à faible dose, bêta-bloquant, dihydropyridine de longue durée d'action, ou IEC.**

Le choix initial pourra tenir compte du fait que les données probantes concernant les diurétiques ou les bêta-bloquants sont encore actuellement les plus nombreuses. Dans de nombreux essais randomisés, seuls les diurétiques thiazidiques à faible dose ont prouvé leur efficacité en termes de mortalité totale. En termes de morbidité cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire, les 4 classes citées ont une efficacité comparable.

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

- Les recommandations de la HAS 2005 (7) sont une actualisation des recommandations de 2000. Dans celle-ci, il n'y a aucune classe thérapeutique de mise en avant. La réduction du risque cardio-vasculaire est avant tout dépendante de la baisse de la PA, quelle que soit la classe d'antihypertenseur utilisée.

Une nouvelle classe thérapeutique y fait son apparition : les sartans ou ARAII.

Dans l'HTA essentielle non ou peu compliquée, les **5 classes d'antihypertenseurs majeurs** (les diurétiques thiazidiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, les IEC et les ARAII) ont montré un bénéfice sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire, dans les essais cliniques. Ces 5 classes d'antihypertenseurs peuvent donc être proposées en première intention dans la prise en charge d'un hypertendu essentiel non ou peu compliqué.

À partir d'études menées chez des patients afro-américains et africains des Caraïbes, il apparaît que l'HTA chez ces patients, est plus sensible aux diurétiques et aux inhibiteurs calciques qu'aux classes thérapeutiques agissant sur le système rénine-angiotensine (IEC, ARAII) ou qu'aux bêta-bloquants.

Dernièrement, un guide de bon usage des médicaments est paru en 2008 concernant l'utilisation des sartans. L'objet de ce document est d'éclairer le choix du praticien entre IEC et sartans lorsque la prescription d'un inhibiteur du SRA est justifiée.

Les IEC et les sartans ont une efficacité similaire dans l'HTA selon la HAS. Leurs effets indésirables sont comparables, en dehors d'une toux sèche, plus fréquente sous IEC mais cédant à l'arrêt du traitement. Les sartans étant plus coûteux que la plupart des IEC, il est recommandé de prescrire un **IEC** en première intention et de réserver les sartans aux patients ayant une toux sous IEC (42).

Aucune déclaration des liens d'intérêt n'a été retrouvée sur le site de la HAS concernant tous les intervenants de cette recommandation de 2005.

On peut se poser la question sur l'absence de DPI, d'autant qu'en 2005 la loi concernant les liens d'intérêts publiques était beaucoup moins respectée.

Par exemple, le Professeur Halimi Jean-Michel, néphrologue, a rédigé l'argumentaire scientifique faisant la synthèse des données publiées sur le thème de l'HTA et a fait partie du groupe de travail des recommandations de la HAS. En 2005, il n'a effectué aucune DPLI.

En 2010, il a effectué une déclaration d'intérêts et de relations financières pertinentes sur le site de theheart (160), où il rapporte avoir travaillé en tant que consultant ou conseiller pour Diichi Sankyo, Menarini, Boehringer-Ingelheim. De plus, il est secrétaire général adjoint et fait partie aussi du conseil administratif de la revue HTA-INFO. Or la Société Française d'hypertension artérielle et le comité de rédaction d'HTA-INFO remercient pour leur soutien les laboratoires :

- Boehringer-Ingelheim
- Bristol-Myers Squibb
- Hatmann
- Menarini
- Sanofi aventis.

### **3-4. Européennes : ESH 2007.**

Ces recommandations (21) reprennent le schéma des recommandations françaises. Le principal bénéfice du traitement est lié à la baisse de PA en soi.

**Cinq classes majeures d'antihypertenseurs** (diurétiques thiazidiques, antagonistes calciques, IEA, ARAII et bêta-bloquants) peuvent être utilisées pour l'initiation et la poursuite du traitement, en monothérapie ou en association.

*« La détermination du premier médicament à utiliser dans le traitement de l'hypertension a toujours été un sujet conflictuel. En fait, les essais ont bien établi qu'un traitement combiné est nécessaire chez la majorité des patients pour contrôler adéquatement la pression artérielle. Dans ces conditions, puisque deux médicaments ou plus seront pris à vie par les patients, la question de savoir lequel doit être utilisé seul pour les premières semaines du traitement semble d'intérêt marginal. »*

Néanmoins, il est de nombreuses circonstances où il convient de privilégier un médicament par rapport à un autre, en monothérapie ou comme élément d'une association.

Le choix d'un médicament particulier ou d'une association de préférence à une autre doit prendre en compte une expérience préalable du patient avec une classe donnée, du profil du patient, des co-morbidités, des interactions et du coût des médicaments.

Dans les textes de réévaluation des recommandations européennes de janvier puis octobre 2010 (32), il est précisé ceci :

*« Il n'y a pas non plus de preuves indiscutables en faveur d'une différence entre les principales classes de médicaments concernant leur capacité de protection vis-à-vis du risque cardiovasculaire global ou des événements cardiovasculaires spécifiques tels que les AVC ou les IDM. Les recommandations de 2007 concluaient que les diurétiques, les IEC, les antagonistes calciques, les ARA2 et les bêtabloquants pouvaient être considérés comme appropriés au moment de la mise en route du traitement, de même qu'au cours du traitement et ceci peut donc être confirmé. »*

### **3-5. Canadienne PECH 2009.**

Selon ces recommandations (121) :

Pour les personnes atteintes d'hypertension diastolique  $\pm$  systolique :

On recommande initialement une monothérapie par un **diurétique thiazidique**, un bêtabloquant (chez les patients âgés de moins de 60 ans), un **IEC** (chez les personnes qui ne sont pas de race noire), un **inhibiteur calcique à action prolongée, ou ARAII**. En présence d'effets secondaires d'un médicament, on pourra lui substituer un autre médicament du même groupe. Chez les patients recevant un diurétique thiazidique en monothérapie, il faudrait prévenir l'hypokaliémie

On peut envisager à titre de traitement antihypertenseur initial une association de deux agents de première intention si la pression systolique est de 20 mm Hg supérieure aux valeurs cibles ou si la pression diastolique est de 10 mm Hg supérieure aux valeurs cibles.

Toutefois, la prudence est de mise dans le cas des patients chez lesquels un traitement d'association initial serait susceptible d'entraîner une chute de pression importante ou chez ceux qui pourraient mal le tolérer (par exemple les personnes âgées).

Pour les personnes atteintes d'hypertension systolique isolée :

On recommande initialement une monothérapie par un **diurétique thiazidique, un inhibiteur calcique dihydropyridinique à action prolongée ou un ARAII**.

On peut lire en dernière page de ces recommandations :

Gracieuseté du partenariat Bristol-Myers Squibb Canada Co. et Sanofi Canada Inc. à titre de service aux professionnels de la santé.

Et de préciser :

Cette publication présente les points de vue et l'expérience des auteurs et ne traduit pas nécessairement le point de vue ou l'opinion de Bristol-Myers Squibb et de sanofi-aventis Canada Inc. Les produits pharmaceutiques dont il est question dans cette publication ne devraient être prescrits et utilisés que selon les modalités décrites dans leur monographie respective.

En conclusion, la baisse de la PA n'explique pas seulement la baisse de la morbi-mortalité, un effet de classe est possible.

De plus, selon l'analyse des données validées de la science, il apparaît que de faibles doses de diurétiques sont recommandées en première intention dans l'initiation thérapeutique d'une HTA essentielle peu ou pas compliquée (en respectant de toute évidence les contre-indications).

Il s'agit de la classe :

- la plus étudiée où nous avons le plus de recul,
- n'ayant jamais été égalée dans les études par les autres molécules,
- la moins coûteuse,
- n'ayant pas plus d'effets secondaires que les autres molécules,
- la moins ventée par les laboratoires pharmaceutiques.

**Seconde PARTIE :**

**ENQUETES AUPRES DE 381 MEDECINS  
GENERALISTES DU VAL D'OISE.**

## **I- Objectifs.**

L'objectif principal est de savoir si les prescriptions médicamenteuses des médecins généralistes en première intention dans la prise en charge de l'HTA essentielle de l'adulte sont concordants avec les données validées de la science.

L'objectif secondaire est de déterminer, en fonction de ces résultats, les facteurs d'influences des prescriptions médicamenteuses.

L'hypothèse :

Les différentes informations portées à la connaissance des médecins généralistes (MG) arrivent par le biais des visiteurs médicaux (VM) représentant commercial des industries pharmaceutiques, par les revues pour la plupart financés par les industries pharmaceutiques, par les spécialistes correspondants.

Compte tenu du fait que la grande majorité de l'information sur le médicament provient directement ou indirectement des industries pharmaceutiques, les MG prescrivent-ils sur les données validés de la science ou cela a t'il une influence sur les prescription des MG ?

## **II- Méthodologie.**

Il s'agit d'une étude descriptive prospective.

### **1. Population étudiée.**

Afin d'avoir un échantillon représentatif de la population des médecins généralistes français, tous les médecins généralistes libéraux du département du Val d'Oise ont été sélectionnés.

#### **1-1. Critères d'inclusion.**

Sont inclus dans l'étude tous les médecins généralistes libéraux installés dans le Val d'Oise en activité entre le premier mai et le 15 août 2010, contacté directement ou indirectement (via le secrétariat ou un collègue) par téléphone, et ayant accepté de répondre au questionnaire en ligne sur Internet.

#### **1-2. Critères d'exclusion.**

Les critères d'exclusions sont :

- Les médecins décédés
- Les médecins ayant changé de région
- Les médecins ayant une faible pratique de médecine générale (parfois population majoritairement de pédiatrie ...) ou d'autres disciplines ( homéopathe, acupuncture, ostéopathie...)
- Les remplaçants en médecine générale
- Arrêt d'activité définitif (retraite) ou momentané (vacances, en arrêt maladie, congé maternité...)

- Absence de réponse ou de médecins lors de la prise de contact (contactés plus de 4 fois sans réponses, ni rappel malgré message laissé à plusieurs reprises)
- Refus de réponse avérée
- Inscrits à l'ordre sans numéro de téléphone et non répertoriés dans les pages jaunes.

## **2. Variables à étudier.**

Nous allons étudier la pratique des médecins généralistes libéraux lors de la prescription initiale d'un traitement médicamenteux pour un patient présentant une HTA essentielle.

Nous étudierons aussi les modalités de choix d'une classe thérapeutique, la fréquence d'initiation et les circonstances de recours au cardiologue.

Les médecins généralistes pouvant être influencés par de nombreux facteurs, nous étudierons les sources d'information de ces derniers ainsi que l'influence qu'elles peuvent avoir dans leur pratique médicale.

## **3. Élaboration du questionnaire.**

Il s'agit d'un questionnaire anonyme ne comportant que 8 questions.

Le questionnaire a été élaboré sur la pertinence des questions et modifié lors du test de faisabilité. Initialement, il comportait 7 questions. Une question « principale » et une en « sous-questions » ont été ajoutés suite à des remarques justifiées lors du test de faisabilité.

Nous avons choisi un questionnaire court car nous savons les médecins généralistes souvent sollicités d'une part, d'autres part n'ayant pas beaucoup de temps à y consacrer.

Ce questionnaire comprend 8 questions fermées (réponse simple ou choix multiples) et 5 questions ouvertes, associées aux principales, afin de préciser le choix, le raisonnement du médecin.

Questions réparties selon différentes catégories :

- Question 1, 2, 3 et 8 : données globales et caractéristiques du médecin
- Question 4 : habitude de prescription des médecins généralistes, choix médicamenteux pour l'initiation du traitement dans l'HTA essentielle et motivations de ce choix.
- Question 5 : fréquence d'initiation du traitement en première intention et pour quelles raisons ils ne l'initient pas.
- Question 6 : connaissance des médecins généralistes de l'étude ALLHAT
- Questions 7 : question relative aux sources d'informations utilisées par les médecins généralistes.

Le questionnaire se termine par une proposition de mettre à disposition et d'envoyer les résultats de cette thèse pour ceux qui le désirent.

L'information et la formation des médecins passant aussi par un échange d'opinion, d'expérience et de savoir, il me paraît donc normal de mettre à leur disposition les résultats de cette thèse à laquelle ils ont participé.

#### **4. Diffusion du questionnaire et recueil de réponses.**

Un questionnaire a été mis en place sur Internet, par l'intermédiaire de Google document.

## **1-1. Principe technique.**

La mise en place du questionnaire a été réalisée grâce à Google documents.

<http://www.google.com/google-d-s/intl/fr/tour1.html>

Il a été créé un nouveau document sous forme de feuille de calcul, puis un formulaire à partir de ce tableau vide.

L'ensemble des questions présentées dans le formulaire est transposé automatiquement dans le tableau, ainsi que les réponses aux questions

Ce tableau peut ensuite être exporté sous différentes formes, dont Excel © et Open Office, permettant l'analyse statistique des résultats de l'enquête.

Ce formulaire est consultable à cette adresse :

<https://spreadsheets.google.com/viewform?hl=fr&formkey=dHpmVWx1MXZ2cmtvQ01aN3ptcjdOZWc6MA#gid=0>.

## **1-2. Démarche de diffusion du questionnaire.**

- Mise en place d'une liste exhaustive de tous les médecins généralistes libéraux du Val d'Oise en combinant la liste des médecins généralistes inscrits à l'ordre des médecins, ceux inscrits dans les pages jaunes et ceux inscrits sur la liste du réseau péri-natalité du Val d'Oise mis à jour récemment (ayant répertorié tous les médecins généraliste installés).

L'ensemble de ces données a été regroupé dans un tableau Excel©. Sont exclus les doublons, et sont identifiés les cabinets de groupe afin d'éviter plusieurs appels.

- Première prise de contact avec chaque médecin ou secrétaire, si le médecin n'était pas disponible, pour exposer mon travail et proposer de participer à l'étude.

- Deux modes de réponses étaient proposés : soit répondre par entretien téléphonique (directement ou ultérieurement en prenant un rendez-vous) soit de manière différée selon la modalité choisie par le médecin entre Internet, lettre ou fax.

- Lorsque le choix de réponse était par téléphone, nous saisissons les réponses du médecin sur le questionnaire Google documents en même temps que le médecin répondait aux questions.

- Lorsque le choix de répondre était via Internet, les médecins recevaient un mail avec le lien vers le questionnaire.

Pour cela, nous allions sur Google document dans « envoyer ce formulaire », nous rentrions le courriel du destinataire qui recevait alors un mail avec ce lien

<https://spreadsheets.google.com/viewform?hl=fr&formkey=dHpmVWx1MXZ2cmtvQ01aN3ptcjdOZWc6MA>.

Un accusé de réception nous confirmait l'envoi correct du mail au médecin ou si l'adresse n'était pas valide.

Le médecin cliquant sur le lien avait accès au questionnaire, pouvait le remplir en ligne. Ils ne pouvaient le valider qu'une fois toutes les questions obligatoires, marquée d'un astérisque rouge, remplies. Une fois le questionnaire validé, celui-ci était directement enregistré sur Google documents dans le tableau créé.

Nous ne pouvons pas savoir qui avaient répondu au questionnaire sauf si le médecin le souhaitaient.

- Lorsque la modalité de réponse choisie était de répondre par lettre, nous envoyons une version papier du questionnaire accompagné d'une enveloppe pré-timbrée. Le médecin devait

remplir le questionnaire, le mettre dans l'enveloppe où mon adresse personnelle était inscrite.

À réception de la lettre, le questionnaire rempli était enregistré sur Google documents.

- Lorsque le choix était par télécopie, nous téléfaxions une version papier du questionnaire.

Une fois rempli et retourné, le questionnaire était rentré dans le tableau sur Google documents.

- Aucune relance n'était effectuée pour les médecins ayant été contacté et ayant accepté de répondre. Par contre lorsqu'un médecin n'était pas joignable ou absent, le médecin n'était exclu de l'étude qu'après 4 rappels effectués à des jours différents, et à des semaines différentes.

La période de diffusion du questionnaire et de recueil des réponses s'est étendue de début mai à mi-août 2010. Trois questionnaires retournés en septembre et un en décembre 2010 ne feront pas partie de l'analyse des données.

### **1-3. Recueil des réponses.**

Dans le Val d'Oise, il y a au total 894 médecins généralistes inscrits à l'ordre des médecins, et/ou répertoriés dans les pages jaunes, et/ou listés dans le réseau péri-natalité du Val d'Oise.

Sur les 894 MG listés :

- 2 sont décédés
- 8 ont changé de région d'exercice
- 34 sont à la retraite

### Sur les 850 MG en activités :

- 3 sont à la retraite très prochainement (ne se considérant plus en activité)
- 3 sont en congés maternité
- 8 en arrêt maladie pour une durée indéterminée
- 4 en arrêts d'activité momentanée
- 12 avaient un mauvais numéro
- 18 médecins inscrits à l'ordre sans numéro de téléphone, non répertoriés dans les pages jaunes ni dans le listing de péri-natalité
- 49 ont refusé de répondre (le plus souvent par manque de temps, parfois par inintérêt)
- 37 ne font pratiquement pas de médecine générale
- 38 sont indisponibles (en vacances ou impossible à contacter)

Soit au total 678 MG en activités entre le premier mai et le 15 août 2010 ont été inclus pour participer à cette étude.

Au total, ils sont 381 à avoir répondu au questionnaire, soit un taux de réponse de 56,2%.

## **5. Saisie et analyse des données.**

Dans la mesure où toutes les réponses ont été saisies sur feuille de calculs Google documents sur Internet, il a suffi d'extraire un tableau des réponses de la feuille de calculs et de les traiter dans un logiciel tableur (Microsoft Excel©).

Afin de m'aider dans mon analyse statistique, j'ai contacté le Dr Resche-Rigon Mathieu, médecin généraliste et biostatisticien pour m'aider à faire mon exploitation de données. Il travaillait au département de Biostatistique de l'hôpital St Louis, Paris 10ième. Melle Mignot

Cécile, interne en médecine générale, en stage dans le département de biostatistique a contribué à ce travail.

#### Mise en place pour l'exploitation des données :

Les réponses à la sous-question n°4 étaient nombreuses et récurrentes, avec par exemple :

- « Béta-bloquant chez les sujets jeunes, IEC chez sujet âgés car souvent insuffisance cardiaque associée »
- « Efficacité, bonne tolérance, peu d'effet indésirable »
- « Facilité de prescription, efficacité, tolérance »
- « Peu d'effets secondaires, habitudes »
- « Bénéfice-risque »
- « Tolérance-effets secondaires » ...

Nous avons regroupé les réponses dans des groupes, à partir des réponses cités par les médecins qui revenaient le plus souvent, comme suit :

- Comorbidité / contre-indications(CI)
- Coût
- Possibilité d'association
- Pas de surveillance
- Sécurité d'emploi
- Absence de bilan
- Protection cardiovasculaire
- Habitude
- Recommandation de la HAS
- Recul / Etudes

- Efficacité
- Tolérance / effets secondaires
- Autres

De la même façon, les réponses à la sous-question n°5 étaient nombreuses :

- « Avis cardiologique : si trouble du rythme, anomalie cardiaque »
- « Avis cardiologique »
- « Age du patient, Contexte émotionnel, Contrôle cardiologique, MAPA »
- « Bilan cardiologique systématique »
- « En cas de Béta-bloquant faire bilan cardiologique, ECG ... »
- « Consultation cardiologique » ...

Nous avons à nouveau regroupé les réponses données par les médecins dans des groupes pour une meilleure exploitation des données comme suit :

- Age
- Déjà initié
- Gravité de l'HTA
- Holter tensionnel / MAPA
- Avis cardiologique
- Autre raison

Les réponses aux sous-questions de la question n°7, concernant le détail des revues médicales et des sites Internet consultés, ont été regroupés dans les revues et sites les plus cités.

### Méthodes statistiques :

L'ensemble des variables fait l'objet d'une description (paramètres de dispersion pour les variables quantitatives, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives).

Nous avons ensuite comparé le groupe de médecins prescrivant en 1<sup>ère</sup> intention au moins un diurétique à celui ne prescrivant pas ce traitement en 1<sup>ère</sup> intention par des tests non paramétriques de Fisher pour les variables qualitatives et de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

Nous avons fait de même pour chaque molécule au moins prescrite en première intention versus non prescrite, ceci dans le cadre d'une analyse secondaire et complémentaire.

Les valeurs de p inférieures à 5% des tests statistiques bilatéraux sont considérées comme statistiquement significatives.

Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels R (version 2.7.2) à l'aide des fonctions *grep* et *agrep* pour l'analyse des variables ouvertes.

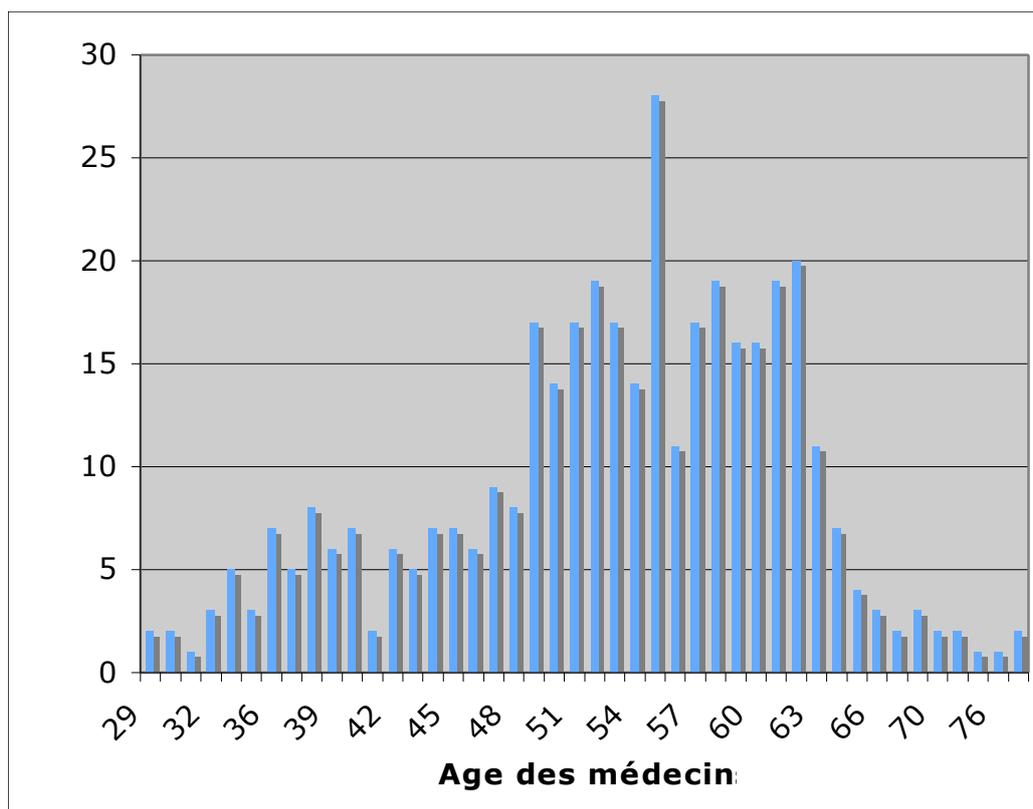
### III- Résultats.

#### 1- Sur l'ensemble des données de la population étudiée.

##### 1-1. Questions relatives au médecin.

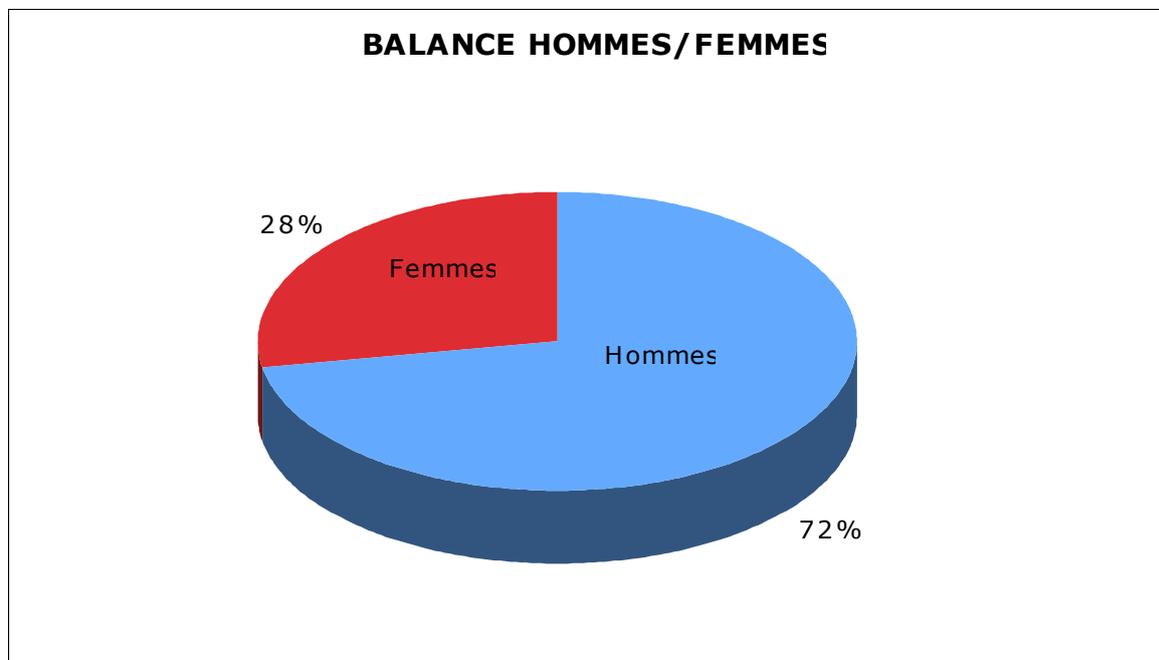
N = 381

	N	médiane [q1-q3] (min-max)
	381	
Age (en année)	370	54 [47.25;59] (29;77)
Durée d'installation (en année)	373	23 [14;30] (0;48)



La médiane de l'âge des médecins généralistes se situe à 54 ans. On constate qu'une bonne partie des médecins généralistes ont entre 48 et 61 ans et qu'il y a de moins en moins de « vieux médecins ».

Le plus jeune médecin généraliste du Val d'Oise installé a 29 ans.



La répartition par sexe est de 27,89% de femmes médecins généralistes et 72,11% d'hommes, soit une population majoritairement masculine.

## **1-2. Questions relatives à l'initiation thérapeutique médicamenteuse en première intention.**

### **1-2.1. Choix des classes thérapeutiques.**

Dans 34,6 % des cas, les médecins généralistes privilégient une seule classe thérapeutique dans leur choix. Parmi ceux-ci, les sartans sont en première position : 94 médecins ont choisi le sartan (soit 71,2%), 26 un diurétique (soit 19,7%), 7 un IEC, 3 un inhibiteur calcique, 2 un bêta-bloquant.

À la réponse de la question n° 4 , les médecins pouvaient choisir une ou plusieurs molécules.

On obtient un pourcentage de chaque molécule au moins prescrite en première intention comme suit :

- « au moins un Sartan » dans 58,53%
- « au moins un IEC » dans 43,83%
- « au moins un Inhibiteur Calcique » dans 29,66%
- « au moins un Diurétique » dans 27,82%
- « au moins un Béta-bloquant » 14,96%

**La classe la plus prescrite reste le Sartan ou ARAII.** Vient ensuite la classe des IEC puis des inhibiteurs calciques. Enfin, vient la classe des diurétiques, en 4<sup>ième</sup> position.

La dernière catégorie est représentée par les bêta-bloquants.

Les médecins ont justifié le choix de cette prescription initiale par les arguments suivants :

- Rapport tolérance / effets secondaires dans 55,26% des cas
- Efficacité dans 51,21% des cas
- Sécurité d'emploi dans 13,75% des cas
- Age dans 7,28% des cas
- Recommandations HAS dans 6,74% des cas
- Protection cardiovasculaire dans 6,2% des cas
- Coût dans 5,12% des cas
- Co-morbidité dans 4,85% des cas
- Habitudes dans 4,31% des cas
- Recul des études, l'absence de bilan, absence de surveillance et possibilité d'association dans 3,77% des cas respectivement

### 1-2.2. Modalité d'initiation thérapeutique par le médecin généraliste.

L'initiation thérapeutique devant une HTA essentielle de l'adulte est réalisée par 65,79% des médecins généralistes.

Lorsque le traitement n'est pas initié en première intention, les raisons invoquées sont :

- Avis cardiologique pour 75% d'entre eux.
- Confirmation de l'HTA par un holter tensionnel ou MAPA dans 21,09% des cas.
- Gravité de l'HTA dans 16,41% des cas.
- Age du patient sans précision pour 7,81% d'entre eux
- Traitement déjà initié pour 3,12% d'entre eux
- Autres raisons dans 12,5% des cas (par exemple selon le terrain, pathologies associés...)

### 1-3. Questions relatives à la connaissance de l'étude ALLHAT.

Les médecins généralistes du Val d'Oise ne connaissent l'étude ALLHAT que dans 20,59% des cas.

### 1-4. Questions relatives aux sources d'informations.

Les principales sources d'informations sont :

- Revues médicales dans 84,78% des cas
- Correspondant cardiologue dans 69,03% des cas
- Visiteurs médicaux des industries pharmaceutiques dans 55,59% des cas
- HAS dans 54,33% des cas
- FMC dans 49,87% des cas

- Internet dans 26,77% des cas
- Congrès médicaux dans 19,69% des cas
- Délégués de l'assurance maladie dans 16,8% des cas.

Les médecins ayant répondu Internet, Revues médicales, Visiteurs médicaux des industries Correspondant cardiologue ou Autre devaient préciser leur réponse.

#### 1-4.1. Internet.

Les principaux sites cités sont :

- Univadis dans 20,2% et Pratis dans 15,15% des cas
- HAS dans 17,17% et AFSSAPS dans 7,07% des cas
- Sites universitaires dans 10,1% des cas et CisMef dans 9,09% des cas,
- Esculape dans 8,08% des cas
- Google dans 5,05% des cas
- Wikipédia dans 3,03% des cas
- Revues Médicales en ligne dans 3,03% des cas
- Autres dans 10,51% des cas
- Pas de particulier 5,05% des cas

#### 1-4.2. Revue médicale.

Les principales revues médicales énoncées sont :

- Le Quotidien du médecin dans 50,94% des cas
- Prescrire dans 38,75% des cas
- La Revue du Praticien dans 29,09% des cas

- Le Généraliste dans 23,12% des cas
- Impact Médecin dans 17,19% des cas
- Preuves et Pratiques dans 2,81% des cas
- Autres dans 2,81% des cas
- Exercer dans 1,25% des cas

### 1-4.3. Visiteurs médicaux des industries.

La fréquence des visites par les VM des industries pharmaceutiques devait être précisé, tous laboratoires confondus et tous sujets confondus car il semblait difficile que les médecins se souviennent de la fréquence des visiteurs médicaux concernant seulement le sujet HTA.

Au sein du groupe de médecin ayant pour source d'information les VM des industries pharmaceutiques :

- 13,95% d'entre eux les reçoivent de une à trois fois par mois
- 15,81% les reçoivent une fois par semaine
- 17,21% les reçoivent moins de une fois par semaine
- 53,02% les reçoivent plus de une fois par semaine.

Seulement 38 médecins généralistes ne reçoivent jamais de visiteurs médicaux soit 10% des médecins généralistes du Val d'Oise installé et ayant participé à ce travail.

#### 1-4.4. Correspondant cardiologue.

Au sein du groupe de médecins généralistes ayant pour source d'information le correspondant cardiologue, 71,97% d'entre eux pense que l'avis du cardiologue entraîne une modification de leur traitement de départ.

#### 1-4.5. Les autres sources d'informations.

La HAS représente une source d'information dans 54,33% des cas, les FMC dans 49,87% des cas et les congrès médicaux dans 19,69% des cas.

### **1-5. Question relative à l'adhésion à une société savante ou association de santé.**

Il y a 27,82% des médecins généralistes qui font partie d'une société savante ou association de santé.

Il y a 6 MG appartenant au SFMG, 3 font partie du CNGE, 8 à M.A.FORM ou autre FMC

## **2- Résultats par sous-groupes.**

### **2-1. Influence de l'âge.**

	Au moins 1 Diurétique		Autres molécules		
Valeurs	N	médiane [q1-q3] (min-max)	N	médiane [q1-q3] (min-max)	p-value
Age (en année)	104	56 [49.75;61] (31;72)	266	53 [46;58] (29;77)	<b>0.002</b>

On peut constater une différence statistiquement significative entre chaque groupe, mais cela n'apporte pas d'intérêt dans l'analyse du fait du manque d'information concernant la répartition des ages.

## **2-2. Influence du sexe.**

### **2-2.1. Dans le choix de la première molécule.**

	<b>Au moins 1 Diurétique</b>		<b>Autres molécules</b>		
<b>Valeurs</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>p-value</b>
Femme	25	23.58 %	81	29.56 %	0.25
Homme	81	76.42 %	193	70.44 %	

Il n'existe pas d'influence du sexe dans le choix d' « au moins un diurétique » versus les autres molécules.

### **2-2.2. Sur l'initiation du traitement en première intention.**

Paramètres	Valeurs	N	%	N	%	p-value
		106	Femme	274	Homme	
Traitement systématique	Non	43	40.57%	87	31.87%	0.12
	Oui	63	59.43%	186	68.13%	
	NA	0		1		

On peut constater que les hommes initient plus souvent le traitement en première intention que les femmes.

### 2-2.3. Sur la connaissance de l'étude ALLHAT.

Paramètres	Valeurs	N	%	N	%	p-value
		106	Femme	274	Homme	
Connaissez-vous l'étude ALLHAT ?	Non	84	80%	212	79.10%	0.89
	Oui	21	20%	56	20.90%	
	NA	1		6		

Il n'existe aucune différence entre les hommes et les femmes concernant la connaissance de cette étude.

### **2-3. Influence de l'année d'installation.**

L'année 2003 a été choisie car l'étude ALLHAT a été publiée dans le JAMA le 18 décembre 2002.

#### 2-3.1. Sur le choix de la molécule en première intention.

Paramètres	Valeurs	N	%	N	%	p-value
		318	<2003	55	>=2003	
Traitement de 1 <sup>ère</sup> intention	Diurétiques	92	28.93%	13	23.64%	0.52
	Autre	226	71.07%	42	76.36%	

Que les médecins s'installent avant ou après 2003, la fréquence de prescription des diurétiques reste stable, voir une tendance à diminuer de 28,93% avant 2003 à 23,64% après 2003, de manière non significative.

### 2-3.2. Sur la fréquence d'initiation du traitement en 1ère intention.

	Valeurs	N	%	N	%	p-value
Année d'installation		318	<2003	55	>=2003	
Traitement systématique	Non	104	32.70%	23	42.59%	0.16
	Oui	214	67.30%	31	57.41%	
	NA	0		1		

67,30% des médecins installés avant 2003 initie le traitement en première intention versus 57,41% pour ceux installés après 2003 (pas de différence statistiquement significative).

### 2-3.3. Sur la connaissance de l'étude ALLHAT.

	Valeurs	N	%	N	%	p-value
Année d'installation		318	<2003	55	>=2003	
ALLHAT	Non	248	78.98%	43	81.13%	0.86
	Oui	66	21.02%	10	18.87%	
	NA	4		2		

Parmi les médecins installés avant 2003, 21,02% connaissent l'étude ALLHAT tandis que parmi ceux qui se sont installés après 2003, 18,87% connaissent l'étude ALLHAT.

## **2-4. Influence de la connaissance de l'étude ALLHAT.**

### 2-4.1. Sur le choix de la molécule en 1<sup>ère</sup> intention.

Connaissance d'ALLHAT	Au moins 1 Diurétique		Autres Molécules		p-value
	N	%	N	%	
Non	75	72.82 %	222	81.92 %	0,063
Oui	28	27.18 %	49	18.08 %	
NA	3		4		

Parmi les médecins connaissant l'étude ALLHAT, 27,18% prescrivent « au moins un diurétique » versus 18,08% une autre molécule, sans différence statistiquement significative.

#### 2-4.2. Sur la fréquence d'initiation du traitement en première intention.

Paramètres	Valeurs	N	%	N	%	p-value
Connaissance de l'étude ALLHAT		297	Non	77	Oui	
Traitement systématique	Non	111	37.37%	18	23.38%	<b>0.022</b>
	Oui	186	62.63%	59	76.62%	

Quand les médecins connaissent l'étude ALLHAT, ils sont plus nombreux à initier le traitement en première intention : 76,62% versus 23,38%, résultat statistiquement significatif (p = 0,022).

### 2-5. Influence du type de source d'information.

#### 2-5.1. Sur le choix de la molécule en première intention.

Sur le choix « Au moins un Diurétique » :

Dans le groupe « au moins un diurétique », les principales sources d'informations sont :

- 84,91% des cas les revues médicales
- 58,49% des cas la HAS
- 49,06% des cas la FMC
- 36,79% des cas les visiteurs médicaux des industries pharmaceutiques
- 35,85% des cas Internet.

Les médecins déclarant prescrire « au moins un diurétique », ont :

- plus souvent comme source d'information Internet 35,85% versus 23,27% pour autres molécules ( $p=0,015$ ),
- moins souvent comme sources d'information les visiteurs médicaux des industries pharmaceutiques 36,79% versus 61,45% pour les autres molécules ( $p < 0,0001$ ).

Parmi les médecins ayant pour source d'information « les revues médicales » en générale, les médecins déclarant prescrire « au moins un diurétique », ont :

- plus souvent comme source d'information Prescrire 56,18% versus 32,03% pour autres molécules ( $p=0,0001$ ),
- moins souvent le Quotidien du médecin 39,33% versus 55,41% pour les autres molécules ( $p < 0,012$ ) et le Panorama 12,36% versus 23,38% respectivement ( $p=0,03$ ).

Sur le choix des autres molécules :

À noter que dans une analyse secondaire et complémentaire, parmi les médecins qui ont pour sources d'informations les visiteurs médicaux des industries pharmaceutiques :

- 62,78% disent prescrire « au moins un sartan » versus 43,04% pour autres molécules ( $p=0,0002$ )
- 69,03% rapportent prescrire « au moins un inhibiteur calcique » versus 48,51% pour les autres molécules ( $p=0,0003$ ).

Visiteurs médicaux des industries Pharmaceutique.	« Au moins un Diurétique »	Autres molécules	
	36,79%	61,45 %	<b>&lt;0,0001</b>
	« Au moins un IEC »	Autres molécules	
	53,29 %	55,61%	0,68
	« Au moins un bêta-bloquant »	Autres molécules	
	45.61 %	56,17%	0,15
	« Au moins un Inhibiteur calcique »	Autres molécules	
	69,03 %	48,51%	<b>0,0003</b>
	« Au moins un Sartan »	Autres molécules	
	62,78%	43,04%	<b>0,0002</b>

Parmi ceux qui ont comme source d'information les congrès médicaux, un pourcentage plus important de médecins déclarent prescrire « au moins un sartan » ou « au moins un inhibiteur calcique » versus autres molécules de manières statistiquement significative.

Congrès médicaux	« Au moins un Diurétique »	Autres molécules	
	16.98 %	20.73 %	0.47
	« Au moins un IEC »	Autres molécules	
	21.56 %	18.22 %	0.44
	« Au moins un bêta-bloquant »	Autres molécules	
	15.79 %	20.37 %	0.48
	« Au moins un Inhibiteur calcique »	Autres molécules	
	26,55 %	16,79%	<b>0,034</b>
	« Au moins un Sartan »	Autres molécules	
	23,32%	14,56%	<b>0,037</b>

Par contre, les médecins qui prescrivent « au moins un sartan » ont moins souvent comme source d'information la HAS : 48,43% d'entre eux versus 62,66% concernant les autres molécules (p=0,07).

Parmi les médecins ayant pour source d'information Internet, et notamment le site de la HAS, 8,16% déclarent prescrire « au moins un sartan » versus 26% pour les autres molécules (P=0,031).

Parmi les médecins ayant pour source d'information les revues médicales, ceux qui prescrivent « au moins un sartan » lisent Prescrire dans 31,38% des cas versus 49,24% pour les autres molécules ( $p=0,002$ ) et inversement 56,91% de ceux qui prescrivent « au moins un sartan » lisent Le Quotidien du médecin versus 42,42% pour les autres molécules ( $p=0,012$ ).

Dans le groupe « au moins un inhibiteur calcique », les médecins ont plus souvent comme sources d'informations les visiteurs médicaux des industries dans 69,03% des cas versus 48,51% des cas pour les autres molécules (avec  $p=0,0003$ ) et les congrès médicaux 26,55% versus 16,79% pour les autres molécules ( $p=0,034$ ).

Parmi les médecins ayant pour source d'information « les revues médicales » ils lisent plus souvent La Revue du praticien 38,95% versus 24,89% pour les autres molécules ( $p=0,015$ ).

Les médecins déclarant prescrire « au moins un IEC », ont plus souvent comme source d'information les FMC 55,69% versus autres molécules 45,33% des cas (avec  $p=0,05$ ) et la HAS 62,28% versus 48,13% pour les autres molécules ( $p=0,007$ ).

Parmi les médecins ayant pour source d'information « les revues médicales » en générale, les médecins déclarant prescrire « au moins un IEC », lisent plus souvent Prescrire 46,1 % versus 32,96% pour autres molécules (avec  $p=0,021$ ) ainsi que La Revue du praticien 36,88% versus 22,91% pour les autres molécules ( $p=0,009$ ).

Dans le groupe « au moins un bêta-bloquant », quelles que soient les sources d'informations, les médecins rapportent prescrire de manière identiques « au moins un bêta-bloquant » versus les autres molécules.

2-5.2. Sur la fréquence d'initiation du traitement en première intention.

Paramètres	Valeurs	N	%	N	%	p-value
<b>Initiation du traitement en 1<sup>ère</sup> intention</b>		130	<b>Non</b>	250	<b>Oui</b>	
<b>Source d'information : Internet</b>	Non	95	73.08%	183	73.20%	1
	Oui	35	26.92%	67	26.80%	
<b>Revues médicales dépendantes des industries pharmaceutiques</b>	0	17	13.08%	41	16.40%	0.45
	1	113	86.92%	209	83.60%	
<b>Congrès médicaux</b>	0	104	80%	201	80.40%	1
	1	26	20%	49	19.60%	
<b>FMC</b>	0	59	45.38%	132	52.80%	0.19
	1	71	54.62%	118	47.20%	
<b>HAS</b>	0	49	37.69%	125	50%	<b>0.023</b>
	1	81	62.31%	125	50%	
<b>Industries pharmaceutiques (VM)</b>	0	62	47.69%	111	44.40%	0.59
	1	68	52.31%	139	55.60%	
<b>Délégués de l'AM (DAM)</b>	0	101	77.69%	215	86%	<b>0.044</b>
	1	29	22.31%	35	14%	
<b>Correspondants cardiologues</b>	0	28	21.54%	90	36%	<b>0.005</b>
	1	102	78.46%	160	64%	
<b>Revues médicales : Prescrire</b>	0	71	63.96%	125	60.10%	0.55
	1	40	36.04%	83	39.90%	
	NA	19		42		

Parmi les médecin ayant pour source d'information la HAS, il y a plus de médecins, 62,31% qui déclarent ne pas initier le traitement en 1<sup>ère</sup> intention versus 50% qui l'initier ( $p=0,023 < 0,05$ ).

Parmi les médecins ayant pour source d'information les délégués médicaux de l'assurance maladie, 22,31% rapporte ne pas prescrire en première intention le traitement versus 14% qui dise le prescrire ( $p=0,044$ ).

De la même manière, chez les médecins ayant le correspondant cardiologue comme source d'information, 78,46% rapporte ne pas initier le traitement en 1<sup>ière</sup> intention versus 64% qui l'initierait ( $p=0,005$ ).

Les autres sources d'informations, Internet, Revues médicales non indépendantes, Prescrire, FMC, congrès médicaux et visiteurs médicaux des industries pharmaceutiques, n'ont pas d'influence sur le comportement de prescription du médecin généraliste en première intention dans l'HTA.

### 2-5.3. Sur la connaissance de l'étude ALLHAT.

Paramètres	Valeurs	N	%	N	%	p-value
<b>Connaissance de l'étude ALLHAT</b>		297	<b>Non</b>	77	<b>Oui</b>	
<b>Source d'information : Internet</b>	Non	219	73.74%	54	70.13%	0.57
	Oui	78	26.26%	23	29.87%	
<b>Revue médicale</b>	0	45	15.15%	11	14.29%	1
	1	252	84.85%	66	85.71%	
<b>Congrès médicaux</b>	0	243	81.82%	57	74.03%	0.15
	1	54	18.18%	20	25.97%	
<b>FMC</b>	0	157	52.86%	33	42.86%	0.13
	1	140	47.14%	44	57.14%	
<b>HAS</b>	0	134	45.12%	34	44.16%	0.9
	1	163	54.88%	43	55.84%	
<b>VM</b>	0	131	44.11%	39	50.65%	0.31
	1	166	55.89%	38	49.35%	
<b>DAM</b>	0	244	82.15%	66	85.71%	0.5
	1	53	17.85%	11	14.29%	
<b>Correspondants cardiologues</b>	0	87	29.29%	31	40.26%	0.074
	1	210	70.71%	46	59.74%	
<b>Revue médicale : Prescrire</b>	0	155	62.50%	37	55.22%	0.32
	1	93	37.50%	30	44.78%	
	NA	49		10		

Quelques soit la source d'information, il n'y a pas de différence entre les médecins qui connaissent ou non l'étude ALLHAT.

### **2-6. Influence du statut du médecin.**

Comme nous l'avons vu plus haut, une minorité de médecins appartient à une société savante ou à une association liée à la santé.

Parmi les médecins qui appartiennent à une société savante ou association de santé, ils prescrivent plus souvent « au moins un diurétique » dans 32,08 % des cas versus 26,18 % pour les autres molécules ( $p=0,25$ ).

**Troisième PARTIE :**  
**DISCUSSION.**

# **I- Sur la méthode.**

## **1- Choix des questions.**

Les questions 1, 2, 3, 7 et 8 ont été établies afin de déterminer les facteurs d'influence de prescription.

Ces prescriptions sont-elles influencées par des facteurs différents des données validées de la science ?

Les questions 4 et 5 ont été établies afin de connaître les habitudes de prescription et les raisons invoquées pour les justifier.

La question 6 évalue la connaissance des médecins concernant une étude phare dans l'HTA, l'étude ALLHAT (66) publiée le 18 décembre 2002 dans le JAMA.

Au décours de l'analyse statistique, on constate qu'il existe beaucoup de questions ouvertes ou à choix multiples dont l'exploitation statistique est plus compliquée et entraîne des pertes de données.

## **2- Diffusion du questionnaire.**

Les modalités de diffusion du questionnaire ont été choisies pour des raisons de coût, de gain de temps, et de disponibilité des médecins selon le support d'information dont ils disposaient.

Au décours du premier contact, un certain nombre de médecins m'ont rapporté ne pas disposer de support informatique. Parmi ceux en disposant, certains m'ont dit ne pas avoir de

connexion par Internet ou ne souhaitaient pas répondre par mail. Ils demandaient alors à recevoir le questionnaire par lettre.

D'autres ont des emplois du temps chargés préférant différer leur réponse en choisissant un mode de réponse par lettre, courriel ou fax.

Le but du choix entre 4 modalités de réponses était de s'adapter à chacun, de laisser du temps aux médecins qui en avaient besoin et d'augmenter le taux de participation.

Lorsque les médecins choisissaient le support lettre, le questionnaire envoyé était accompagné d'une lettre de retour pré-timbrée et adressée, afin d'éviter au médecin de le faire et par la même augmenter le taux de réponse.

Lorsqu'ils souhaitaient répondre par mail, le recueil de réponses automatisées évitait aux médecins d'avoir à effectuer des démarches pour renvoyer le questionnaire, ce qui a probablement augmenté aussi le taux de participation.

Seul le mode de réponse par téléphone a permis des échanges avec les médecins interrogés. Ces échanges se faisant pendant et après la saisie des réponses.

### **3- Biais.**

#### **3-1. De recrutements des généralistes.**

##### 3-1.1 Du lieu d'exercice des généralistes.

Ce choix est lié à mon dernier terrain de stage ambulatoire en tant qu'interne SASPAS et actuel lieu de travail en tant que remplaçante en médecine générale. De ce fait, l'accès aux coordonnées des médecins généralistes était plus aisé.

Cependant, on ne peut conclure à une quelconque représentativité nationale à l'échelle d'un département.

##### 3-1.2. Listing des médecins généralistes.

Nous avons pu établir une liste, la plus exhaustive possible, en croisant les données fournies par l'ordre des médecins du Val d'Oise, les pages jaunes et la liste (mise à jour en 2009) du réseau péri-natalité du Val d'Oise.

##### 3-1.3. Étude de faisabilité.

Elle a été réalisée auprès de médecins installés en dehors du Val d'Oise, afin d'éviter tout biais de participation.

Elle ne concerne qu'un petit nombre de médecins généralistes, ce qui diminue le potentiel de critique possible. Les questions étaient claires. Des remarques de précisions ont été émises et prises en considérations.

### 3-1.4. Non réponse.

Certains médecins généralistes étaient en vacances ou n'ont pu être contacté à plusieurs reprises. Ils sont au nombre de 38 soit 4,25%.

### **3-2. Refus.**

49 médecins généralistes parmi les 894 sollicités ont refusé explicitement de participer soit 5,5%.

Les principales raisons invoquées sont :

- le manque de temps (24 MG)
- sans intérêt (3MG)
- refuse de me répondre si je ne me déplace pas (1MG)

### **3-3. Absence de réponse.**

678 médecins généralistes sur les 850 soit 75,7% ont accepté de participer à l'étude.

Parmi ces 678 médecins :

- 61 ont choisi de répondre par téléphone soit 9%,
- 111 ont choisi de répondre par fax soit 16,4%,
- 204 par mail soit 30% et
- 302 par lettre soit 44,5%.

Parmi les 61 médecins ayant opté pour le téléphone, un seul médecin n'a pas souhaité poursuivre soit un taux de participation de 98,6%.

Parmi les 111 médecins ayant opté pour une réponse fax, 38 ont effectivement répondu soit un taux de participation de 34%.

Parmi les 204 médecins ayant choisi de répondre par mail, 175 ont effectivement répondu soit 82% de participation.

Enfin, parmi les 302 médecins dont le choix était de répondre par lettre, 175 ont bien renvoyé le questionnaire rempli soit un taux de participation de 58%.

Le taux de réponses des médecins ayant accepté de répondre par téléphone est très élevé car, une fois obtenu leur accord de participation, le questionnaire était immédiatement rempli ou plus rarement un rendez-vous téléphonique était fixé. Un seul médecin a abandonné en cours car une question ne lui semblait pas appropriée : il refuse de donner son âge.

Le taux de réponse des médecins ayant répondu par mail est plus faible comparé à celui par téléphone. Les raisons pouvant être évoqués sont :

- le manque de temps
- mail non consulté
- questionnaire jugé non adapté ou trop compliqué

Le taux de réponse par fax est beaucoup plus faible que par lettre, lui-même plus faible que par mail. Les raisons évoquées peuvent être les mêmes que celles citées ci-dessus. Ajoutons à cela :

- réponse sur la participation du médecin émise par la secrétaire sans son avis et le médecin ne souhaitait pas participer
- questionnaire partiellement reçu
- lettre ou fax posé sur un bureau et non renvoyée
- perdu par le médecin ou la secrétaire

### **3-4. Recueil de données.**

#### **3-4.1. Lié au taux de participation.**

381 médecins sur les 850 sollicités ont répondu au questionnaire soit un taux de participation de 44,8 % (taux de 48% dans une thèse de médecine générale et 50% pour une étude s'adressant à des pédiatres (122)).

9% des médecins ont répondu par téléphone, 16,5% par fax, 30% en ligne et 44,5% par lettre.

#### **3-4.2. Lié au différent mode de réponse au questionnaire.**

##### **Par téléphone**

Les médecins demandaient parfois des éclaircissements sur des questions qui pouvaient leur sembler litigieuses. Les questions étant posées à l'orale, cela ne permettait pas une concentration importante.

Enfin, aucune question n'était oubliée.

### En ligne, par télécopie ou lettre

Les médecins disposaient de plus de temps pour répondre et pouvaient plus facilement se concentrer sur les questions que par téléphone. Ils pouvaient par contre répondre au questionnaire aidé par une autre personne ou par un article médical sur le sujet.

Pour les réponses en ligne, aucune question ne pouvait être oubliée car le questionnaire ne pouvait être validé et renvoyé si une question restait en suspens. Contrairement aux réponses par télécopie ou lettre où certains médecins n'ont pas répondu à certaines questions obligatoires rendant le questionnaire inexploitable. Au total, 8 questionnaires ont été exclus faute de réponses à plusieurs questions.

Enfin, un télécopie a été partiellement envoyé, probablement lié à un défaut technique, n'ayant pu être récupéré par la suite.

### **3-5. Lié au questionnaire.**

L'étude est une étude descriptive. L'exhaustivité sur un faible nombre de questions permet de récupérer de nombreuses informations.

D'un point de vue général, les questions fermées ont l'avantage de donner des réponses précises. Toutefois, elles nécessitent, pour être mises en œuvre des questionnaires souvent trop longs pour balayer l'ensemble des champs d'intérêt. Les questions ouvertes ont l'avantage de balayer des champs plus larges mais comportent un risque d'oubli (45).

La question n° 4 est une question à choix multiples. La question évoquait « le plus souvent » afin de restreindre les choix, 8 médecins ont coché les 5 molécules et 132 médecins ont choisi une seule molécule.

De ce fait, l'analyse statistique n'a pu être pratiquée que pour « au moins un diurétique » plutôt que « diurétique » seul.

La question n°7 sur les sources d'informations était claire et n'a posé aucun souci dans l'analyse des réponses.

Selon les items cochés, il était demandé au médecin d'apporter les précisions nécessaires.

La question n°6 concerne la connaissance de l'étude ALLHAT (66). Cette étude a été prise en référence car l'étude phare dans l'HTA.

La question n°8 était fermée, mais 2 médecins ont coché oui et non, sans précisions.

Deux médecins m'ont fait une remarque sur la question n°5. Pour l'un la question n'était pas claire, pour l'autre la question était trop binaire sans autre précisions. Ils ont tout de même répondu à la question.

### **3-6. Lié à l'analyse statistique.**

Le nombre de questions ouvertes étaient assez important nécessitant le recours à de nombreux tests statistiques. De ce fait, de nombreuses informations ont été perdues.

Faire trop de tests statistiques, outre le fait de rendre leur interprétation parfois complexe, augmente avant tout la probabilité de conclure à une différence alors qu'elle n'existe pas en réalité (augmente le risque alpha). On "consomme" un risque alpha à 5% par test statistique.

On peut néanmoins faire des analyses qu'on appelle "exploratoires", c'est le cas pour l'analyse statistique de ce travail et pour les critères de jugement secondaire dans les essais cliniques : cela donne des idées des facteurs qui pourraient influencer dans ce cas le choix de la 1ère prescription d'un anti-HTA mais on ne pourra pas en déduire une relation de causalité solide. Les données de la littérature sont essentielles pour conforter les conclusions (156).

## **II- Sur les prescriptions des médecins généralistes.**

Selon un rapport de la DREES, publié en novembre 2005 (123), «... ce sont les médicaments traitant l'appareil cardio-vasculaire, le système nerveux central, l'appareil digestif et l'appareil respiratoire qui sont les plus prescrits par les médecins généralistes. Ces classes thérapeutiques contribuent ainsi fortement au chiffre d'affaires du médicament remboursable, obtenu à partir des données du GERS. Les médicaments de l'appareil cardiovasculaire représentent ainsi 21 % des prescriptions des médecins généralistes. »

### **1- Quelle est la molécule la plus prescrite ?**

#### **1-1. Analyse des résultats.**

L'analyse statistique montre que la molécule la plus choisie au moins une fois est le *sartan* dans 58,53%. Soit dans plus de la moitié des cas, un patient ayant une HTA essentielle sans ou avec peu de FDRCV associé sera traité par ARAII.

Puis viennent les IEC avec 43,83%, les inhibiteurs calciques avec 29,44%.

Les diurétiques se placent en 4<sup>ème</sup> position sur 5 avec 27,82%.

La molécule la moins choisie au moins une fois est le bêta-bloquant avec 14,96%.

Parallèlement, parmi les données des médecins ayant coché une seule molécule, 94 médecins ont choisi le sartan (soit 71,2%), 26 un diurétique (soit 19,7%), 7 un IEC (5,3%), 3 un inhibiteur calcique (2,3%), 2 un bêta-bloquant (1,5%).

Un médecin avait coché la case « autre » et précisait qu'il choisissait une bi-thérapie.

De plus en plus d'études sont réalisées sur la bithérapie en première intention, par exemple l'étude PROGRESS en 2001, ASCOT-BPLA en 2005, puis ACCOMPLISH et ONTARGET en 2008.

Les recommandations abordent plus fréquemment la bithérapie en première intention comme, par exemple dans les recommandations européennes réactualisées en janvier 2010 (32) :

*« Les preuves s'accumulent de jour en jour pour dire que chez une grande majorité des hypertendus, le contrôle effectif de la pression artérielle ne peut être obtenu qu'en combinant au moins 2 médicaments antihypertenseurs. La combinaison de 2 médicaments antihypertenseurs peut aussi présenter des avantages au moment de la mise en route initiale du traitement, en particulier chez les patients à haut risque cardiovasculaire, chez qui un contrôle précoce de la pression artérielle peut être souhaitable. Chaque fois que c'est possible, l'utilisation des combinaisons à doses fixes (ou en un seul comprimé) doit être préférée car la simplification du traitement facilite l'observance. »*

À ce jour, les associations fixes ont démontré leur efficacité sur un critère intermédiaire : la réduction de la PA. Aucune donnée de morbi-mortalité n'est actuellement disponible mais des études sont actuellement en cours (156).

Ce résultat concernant la place des sartans dans la prise en charge de l'HTA n'a rien d'étonnant. Le sartan est la dernière molécule sortie sur le marché des médicaments antihypertenseurs. Selon le rapport de l'Assemblée Nationale (124), les médecins français sont très sensibles à la mise sur le marché des nouveaux médicaments et prescrivent plutôt des spécialités récentes qui sont en général plus coûteuses que les spécialités plus anciennes ou les génériques.

Une thèse de médecine générale publiée en 2007 (125), concernant la monothérapie dans la prise en charge de l'HTA essentielle en médecine générale retrouve des résultats concordant : la classe des ARAII est la plus prescrite chez l'ensemble des hypertendus. On retrouve 37,4% des monothérapies actuelles.

### **1-2. Comparaison aux données nationales : distribution attendue.**

Dans l'étude de l'Assurance Maladie portant sur les hypertendus sévères (126), on relève en 1999 que les ARAII font déjà partie des spécialités les plus fréquemment prescrite. Ils arrivent en 5<sup>ième</sup> (association à un diurétique thiazidique) et 7<sup>ième</sup> position (en monothérapie) derrière les inhibiteurs calciques, anti-hypertenseur centraux et certains bêta-bloquants.

Selon les données de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie en 2007 (8), le recours aux ARAII s'est accru considérablement entre 2000 et 2006, passant de 19,8% à 36,7%.

Selon l'enquête Thalès réalisée auprès des prescripteurs, on observe l'accroissement des prescriptions d'ARAII chez les MG et les cardiologues de ville.

Pour les généralistes, la prescription d'ARAII, seuls ou en association fixe, a progressé respectivement de 24% et 26%. C'est la seule classe dont la part dans les prescriptions globales progresse ; toutes les autres restent stables (ICa) ou diminuent (IEC, BB, diurétiques). Chez les cardiologues de ville, les prescriptions d'ARAII seuls ou associés sont les seules à présenter une progression (+7%). Les prescriptions d'ICa ont chuté de 22%, celles de diurétiques de 13%, celles d'IEC ont chuté de 9% pour les IEC seuls et de 21% pour les IEC associés (156).

L'UFC-Que choisir a réalisé une étude en septembre 2007 (127), concernant les prescriptions des médicaments dont une partie est consacrée à l'étude de la classe des sartans. Cette étude montre que l'évolution des dépenses des 2 classes pharmacologiquement proches, que sont les ARAII et IEC, est marquée par deux phénomènes majeurs.

Le premier est la forte augmentation des dépenses de la classe des sartans de 135 millions d'euro entre 2002 et 2006 (soit + 54%). Cette croissance n'est pas expliquée par les transferts d'une classe à l'autre, l'augmentation de la population cible ou la mise sur le marché de médicaments innovants (pour des populations cibles qui ne sont pas marginales par rapport à l'indication principale qui est l'hypertension).

Le second phénomène est la nette préférence des prescripteurs pour des médicaments à base de Sartans (dont les dépenses progressent fortement) au détriment des médicaments à base d'IEC dont les dépenses stagnent. Or, la forte croissance des dépenses de sartans n'est justifiée par aucune amélioration du service médical rendu (ASMR) dans le traitement de l'hypertension par rapport aux IEC, utilisés avant l'arrivée des sartans.

En 2006, est paru un article dans le journal "Circulation" (128) faisant le point sur les sartans et le risque d'infarctus du myocarde. Cet article fait parti d'une controverse publiée par le journal avec la réponse des spécialistes des sartans.

Le point le plus important de l'article concerne la présentation d'une méta-analyse réalisée par les auteurs visant à étudier les IEC et les sartans non plus sur les critères usuels de la baisse de la pression artérielle mais sur les critères finaux c'est-à-dire la morbidité et la mortalité.

Les résultats sont particulièrement troublants : si aucune des classes n'agit sur la mortalité de cause non cardiovasculaire, les IEC réduisent de façon statistiquement significative les IDM, les AVC, la mortalité de cause cardiovasculaire et la mortalité globale versus placebo alors que les sartans n'arrivent pas à montrer une différence statistiquement significative par rapport au placebo (127, 128).

Dans sa fiche de bon usage intitulée « Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans la HTA essentielle non compliquée. Comment choisir entre IEC et sartans ? » publiée par l'HAS en 2008 (42), il est rapporté qu'en France, le recours aux sartans a fortement progressé depuis l'année 2000, aboutissant à une pratique atypique par rapport à nos voisins européens. La part des sartans (seuls ou associés) dans la prescription des inhibiteurs du SRA est aujourd'hui de 55 % en France, alors qu'elle est de 44 % en Espagne, de 41 % en Italie et de 27 % au Royaume-Uni comme en Allemagne (129, 130).

Il rappelle aussi que treize IEC (dont six sont génériques) et sept sartans (dont aucun n'est encore générique) sont actuellement commercialisés en France. Le coût du traitement d'une HTA par un sartan est en général supérieur au coût du traitement par un IEC.

L'institut PUPPEM (43) rapporte des données semblables en octobre 2009. Pas moins de 7 molécules, 11 gammes (noms de marque différent), 12 laboratoires fabricants, se partagent le

marché. Première classe en nombre de visiteurs médicaux et naturellement en dépenses remboursées, avec 1,125 milliards d'euros en 2008, ces médicaments n'ont pourtant pas prouvé grand-chose par rapport à la classe des IEC qui les avait précédés (43).

QuickTime™ et un  
décompresseur TIFF (non compressé)  
sont requis pour visionner cette image.

L'étude FLAHS 2009, menée par le CFLHTA et TNS-Healthcare en avril-mai 2009, a questionné 1034 hypertendus traités par des médicaments et vivant en France métropolitaine. Ce sont les ARAII qui sont les plus souvent prescrits lorsqu'un seul médicament est utilisé (33% des patients) (11).

### **1-3. Comparaison aux données validées de la science : distribution inattendue.**

Pour rappel, en 2000, l'ANAES (22) préconisait en première ligne, les deux classes alors les mieux évaluées : les diurétiques thiazidiques et les bêtabloquants

À partir de l'évaluation clinique et médico-économique réalisée par le NCC-CC (*National Collaborating Centre for Chronic Condition*), le NICE recommande en première intention de privilégier les ICa ou les diurétiques thiaziques, sauf pour les patients de moins de 55 ans pour lesquels les médicaments du système rénine-angiotensine sont préférables (IEC ou ARAII si non tolérance). Les BB ne sont pas recommandés (156).

Le choix de ces molécules en première intention (diurétiques thiazidiques et ICa chez les plus de 55 ans et la population noire et des IEC chez les moins de 55 ans) a été repris dans les recommandations du SIGN 2007 (UK) ainsi que dans celles du WHO 2007. En Suisse (2007), ces deux classes sont également recommandées en première intention (156).

Un second groupe de recommandations se concentre sur l'utilisation des diurétiques thiazidiques en première intention : les recommandations du CADTH 2007 (Canada), de l'ICSI 2006-2008 (Etats-Unis), du SBU 2004 (Suède), du JNC7-NIH 2004 (Etats-Unis), du BMCA 2008 (Royaume- Uni) et du New-Zealand Guidelines group (Nouvelle-Zélande) (156).

Enfin, le troisième groupe ne propose pas de stratégie hiérarchisée. Le NFHA 2008 (Australie) recommande quatre classes d'antihypertenseurs en première intention : diurétiques thiazidiques, IEC, ARAII et ICa. Les recommandations de l'ESC et l'ESH 2007

recommandent les cinq classes d'antihypertenseurs sans hiérarchisation de même que dans les recommandations de la HAS 2005 (7).

Quatorze années après le lancement du 1<sup>er</sup> sartan, le losartan (Cozaar®, Hyzart®, Fortzaar®), seules 2 des 7 molécules commercialisées de cette classe ont été évaluées comparativement aux IEC, dans 2 études dites de « non infériorité » (43).

Suite à l'analyse des études médicales réalisées dans la première partie, nous pouvons constater que nous sommes loin d'une adéquation entre les choix des MG et les données validées de la science.

Selon l'analyse des données validées de la science, les diurétiques sont la molécule à prescrire en première intention. Or selon l'étude réalisée, la molécule la plus prescrite en première intention est l'ARAII. Plusieurs raisons peuvent être à l'origine de ce décalage et c'est tout le propos des critères secondaires de cette étude.

Les conclusions d'une thèse réalisée par Benoit Bey en 2007, confirment notre constat :

« Mais nous pouvons constater des incohérences comme :

- la sous-utilisation, d'une façon générale, des diurétiques thiazidiques,
- l'utilisation majoritaire, et ce dans la plupart des situations cliniques, de la classe thérapeutique la plus récente, qui n'est que rarement recommandée en première ligne dans les différentes situations cliniques... » (125).

Nous savons que les industries pharmaceutiques ont un impact important. Ceci a bien été établi dans un rapport de l'IGAS publié en septembre 2007 (131) sur l'information des médecins généralistes sur le médicament.

Les travaux réalisés par l'institut Puppem (43) montre aussi que la croissance des prescriptions des ARAII est en lien avec une augmentation des VM.

Les bêta-bloquants eux sont de moins en moins prescrits. On peut constater que les dernières études médicales publiées concernant l'HTA, entre autres, utilisent elles aussi de moins en moins souvent un bêta-bloquant. Depuis peu, il existe un revirement vis-à-vis des bêta-bloquants, avec notamment les résultats des dernières méta-analyses publiées : cette classe ne serait alors plus recommandée en première intention.

## **2- Quels sont les déterminants qui justifient la prescription des MG ?**

Tout traitement doit être fondé sur l'appréciation bénéfique/risque de celui-ci.

### **2-1. Analyse des résultats.**

D'un point de vu général, notre étude montre que le choix d'un traitement est motivé par :

- tolérance/effets secondaires de la molécule (55,26% des cas)
- l'efficacité de la molécule (51,21% des cas)
- la sécurité d'emploi (13,75% des cas)
- l'âge (7,28% des cas)
- les recommandations HAS (6,74%)
- sa protection cardiovasculaire (6,2% des cas)
- le coût (5,12%)
- les co-morbidités/contre-indications (4,85% des cas)
- les habitudes de prescription (4,31%)

- Recul / études (3,77%)
- possibilité association (3,77%)
- pas de surveillance (3,77%)
- l'absence de bilan (3,77%)

Les médecins basent leur choix dans plus de la moitié des cas sur les caractéristiques du médicament :

- rapport tolérance/effets secondaires
- l'efficacité, sans précision sur cette notion d'efficacité : on suppose qu'il s'agit de la baisse de la PA.

Dans 13,75% des cas, ils se basent sur la sécurité d'emploi. Toutefois, cette notion reste illusoire, dans la mesure où une prescription s'établit toujours dans une balance bénéfice-risque, le risque n'étant jamais exclu.

Dans 3,77% des cas, le choix est fait sur les critères « pas de surveillance » et « l'absence de biologie ». Toutefois, il nous paraît nécessaire de rappeler que quel que soit le traitement antihypertenseur instauré, une surveillance clinique et biologique est nécessaire.

Les médecins généralistes prennent en compte la possibilité d'association thérapeutique et cela motive leur choix d'une molécule dans 3,77% des cas.

Le critère économique ne semble pas un des critères essentiels dans le choix de la classe puisque le coût du médicament n'entre en ligne de compte que dans 5,12% des cas.

Cependant, comme le souligne la HAS dans sa fiche de bonne pratique « *le coût du traitement d'une HTA par un sartan est en général supérieur au coût du traitement par un IEC* » (42).

Dans ses recommandations (7), la HAS précise que « *le choix d'un traitement médicamenteux sera adapté à chaque patient en fonction des indications préférentielles de certaines classes dans des situations cliniques particulières (en accord avec les études cliniques), de l'efficacité et de la tolérance des médicaments déjà pris par le patient, de l'existence de comorbidités pouvant justifier ou contre-indiquer certains antihypertenseurs, du coût du traitement et de sa surveillance, en sachant que le diurétique thiazidique fait partie des classes dont le coût journalier est le plus faible* ».

Par contre, les MG se basent rarement sur leur pratique. En effet, ils ne choisissent une molécule que dans 4,31% des cas selon leur habitude de prescription.

Concernant la prise en considération du terrain du patient, le choix des traitements se fait selon l'âge dans 7,28% des cas, sa protection cardiovasculaire dans 6,2% des cas et les comorbidités/contre-indications dans 4,85% des cas.

Enfin, les connaissances et données scientifiques ne rentrent en ligne de compte pour choisir une molécule que dans 6,74% des cas avec les recommandations HAS et dans 3,77% des cas selon le recul et les études (3,77%).

Selon une synthèse réalisée suite à une étude du CREDES de 1992 à 1998 sur la diffusion de l'innovation médicale en médecine libérale (149), les caractéristiques propres du médicament peuvent avoir des conséquences importantes sur son adoption et sa diffusion.

Miller, en 1973, identifie six facteurs liés au médicament et qui influencent sa diffusion : son efficacité thérapeutique, le degré de risque pour le patient, la complexité d'utilisation, l'attractivité de sa forme galénique, son avantage par rapport aux autres thérapeutiques et la notoriété de la firme pharmaceutique. Développant l'analyse de ces facteurs, Steffensen *et al.* en 1999, observent que la forme et la pente de la courbe de diffusion varient suivant le type de médicament : une adoption rapide est observée pour des médicaments très attendus et médiatisés, entre autres (149).

Or, il s'agit bien des caractéristiques des médicaments qui sont médiatisées par les industries pharmaceutiques, bien plus que des notions et philosophie de pratique médicale ou de la prise en considération du patient.

## **2-2. L'importance des caractéristiques du médicament dans le choix du traitement « au moins un diurétique ».**

Dans le groupe « au moins un diurétique », les raisons évoquées sont surtout l'âge dans 12,62% des cas versus 5,22% pour les autres molécules ( $p=0,023$ ) statistiquement significatif.

Le coût est annoncé dans 7,77% des cas versus 4,1% des cas pour les autres molécules mais de manière non statistiquement significatif ( $p=0,19$ ). Or les diurétiques sont les molécules les moins coûteuses qui existent sur le marché, avec une efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire démontrée.

Les thérapeutiques évoluant en permanence, de nouvelles molécules sont apparues, notamment la classe des sartans. Dans le même temps, les génériques d'autres classes sont devenus disponibles, réduisant l'avantage économique des diurétiques. De plus en plus de

médecins se sont orientés vers la prescription de deux ou plusieurs médicaments, aidés par les firmes pharmaceutiques qui offraient des associations fixes incluant deux principes actifs dans une même présentation afin de faciliter la prise des traitements.

Les diurétiques ne sont pas mis en avant dans les recommandations de prescriptions des traitements anti-hypertenseurs de la HAS en 2005, cependant une note de recadrage concernant l'évaluation des médicaments antihypertenseurs et leur place dans la stratégie thérapeutique a été éditée en octobre 2009 à la demande du Ministère de la santé. Une évaluation des nouvelles données scientifiques est prévue afin de répondre notamment à la question « Les cinq classes d'antihypertenseurs sont-elles similaires en première intention en termes de morbi-mortalité dans le cadre d'une monothérapie ? Si oui, peut-on les hiérarchiser sur des critères de tolérance et des critères économiques ? ».

La possibilité d'association ne constitue pas un motif suffisant au choix des diurétiques qui sont pourtant dans beaucoup d'associations anti-hypertensives fixes. De nombreuses molécules sont sorties, associant ARAII et diurétiques thiazidiques, IEC et diurétiques thiazidiques... Ces mêmes molécules sont promues par les industries pharmaceutiques. On peut donc constater une incohérence : les diurétiques thiazidiques ne sont la plupart du temps jamais promus en première intention par les autorités de santé. Pourtant, il est notifié dans les recommandations de la HAS de 2005 que lorsque le patient nécessite une trithérapie anti-hypertensive, celle-ci doit comprendre un diurétique thiazidique.

Les raisons évoquées pour l'absence de choix de « au moins un diurétique » en première intention sont :

- une sécurité d'emploi moins importante avec les diurétiques qu'avec les autres molécules, dans 6,8% des cas versus 16,42% des cas pour les autres molécules (p=0,018)
- un rapport tolérance / effets secondaires moindre, 43,69% versus 52,24% des cas respectivement pour les autres molécules (p=0,007)
- l'absence de surveillance dans 0% des cas pour le groupe « au moins un diurétique » versus 5,22% (p=0,014).

Comme nous avons pu le voir plus haut, les diurétiques thiazidiques n'ont pas plus d'effets secondaires que les autres classes, y compris les ARAII. Cependant, ils sont dose-dépendants, ce qui explique que l'on recommande toujours de débiter par de faible dose de diurétique.

On sait qu'avec les diurétiques, il est nécessaire de faire une surveillance biologique.

Cependant, une surveillance biologique est nécessaire avec un IEC ou ARAII aussi. Les diurétiques peuvent entraîner des hypokaliémies, les IEC et ARAII des hyperkaliémies.

Pour rappel, L'HAS recommande (7), concernant la périodicité de la surveillance clinique et biologique du patient hypertendu en cas de fonction rénale normale, une biologie avant et 7 à 15 j après l'instauration d'un traitement diurétique ou inhibiteur du système rénine angiotensine (avec une mesure de kaliémie) ou en cas d'événements intercurrents.

Les recommandations Canadiennes (160) proposent simplement de prévenir les hypokaliémies en cas de traitement par diurétique thiazidiques, et n'évoquent pas de surveillance particulière pour les IEC ou ARAII. Les recommandations Européennes (21) n'abordent pas la surveillance biologique post-traitement.

Enfin, que signifie le fait même de dire que les diurétiques thiazidiques ont une sécurité d'emploi moindre ? Alors que nous avons vu qu'il s'agit de la molécule de référence dans l'HTA essentielle en première intention.

## **2-3. L'importance des FDRCV associés et du terrain du patient.**

### **2-3.1. Dans le choix de la molécule prescrite par le MG en 1<sup>ère</sup> intention « au moins un diurétique ».**

Les facteurs de risques associés à une HTA sont rarement pris en compte dans le choix des molécules selon les résultats de cette étude : protection cardiovasculaire dans 6,2% des cas.

L'âge est pris en compte dans le choix « au moins un diurétique » de façon statistiquement significative, mais nous n'avons aucune précision sur cet âge.

Est-ce l'âge > 50 ans considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire chez l'homme ?

Est-ce l'âge avancé des personnes âgées chez qui les diurétiques sont plus efficaces, mais augmentent la fréquence d'émission des urines ? Ou inversement, est-ce le jeune âge auquel les médecins pensent du fait des effets secondaires à type d'impuissance ?

Il semble difficile de donner une réponse exacte, mais tous ces événements sont à prendre en compte.

Les co-morbidités et les contre-indications sont énoncées dans 7,77% des cas pour le groupe « au moins un diurétique » versus 3,73% pour les autres molécules, sans différence statistiquement significative.

La protection cardiovasculaire n'intervient que dans 2,91% dans le groupe « au moins un diurétique » versus 7,46% des cas pour les autres molécules (p=0,15).

Selon une étude de la DREES en 2005, la pratique individuelle de prescription, entre autres, de chaque généraliste ne semble pas s'éloigner de la pratique moyenne de l'ensemble de la profession. Par contre, les comportements de prescriptions sont adaptés aux caractéristiques du patient (123).

Dans notre étude, c'est plutôt l'effet inverse à savoir que pour les MG du Val d'Oise ayant répondu au questionnaire, le plus important semble bien être l'efficacité de la molécule sur la baisse de la PA plus que l'adaptation en fonction du terrain et des caractéristiques du patient.

Dans sa thèse de médecine générale, Benoît Bey rapporte que d'une manière générale, il n'y a pas de différences importantes entre les différentes classes d'antihypertenseurs en termes d'efficacité et de prévention cardiovasculaire globale. Les bénéfices sur la prévention sont essentiellement associés à la baisse tensionnelle induite par le traitement et non pas à la nature du traitement (125).

La HAS tient un discours similaire dans son argumentaire (7), à savoir que la réduction de la PA semble plus importante que la classe thérapeutique utilisée, dans l'HTA essentielle. Il y est précisé cependant que les diurétiques n'ont jamais été inférieurs aux autres antihypertenseurs testés, en termes de protection cardio-vasculaire globale.

Cependant, le seul objectif de baisse de la PA n'est pas en accord avec les données de la science, qui suggèrent qu'une baisse de la PAS au-delà de 10 ou au maximum 15 mmHg n'est pas associée à un bénéfice supplémentaire.

Par ailleurs, il a été montré que la réduction du risque d'accident cérébral, l'accident le plus fortement lié à la PA, ne serait expliquée qu'à 50-60 % par la baisse de pression sous traitement. Cela suggère que les individus dont la pression ne baisse apparemment pas bénéficient néanmoins d'un effet préventif. Si la majoration des doses de médicaments, qui entraîne une plus forte diminution de la PA, est associée à une plus forte réduction du risque, cela ne signifie pas que la baisse de pression est responsable de la réduction du risque : d'autres mécanismes peuvent servir de relais et faire l'objet de la même relation dose-effet (34).

Dans la dernière méta-analyse de Wright et Musini (108, 109), malgré une réduction des chiffres tensionnels plus forte avec les IEC, les résultats cliniques sont les mêmes que sous diurétique à faible dose. Sous bêta-bloquant ou antagoniste calcique, aucune diminution significative de la mortalité ou des pathologies coronariennes n'est montrée.

Même si la baisse de la PA est un facteur à intégrer dans le choix du traitement, il ne constitue qu'un élément intermédiaire. La capacité de la molécule à diminuer la morbi-mortalité est plus importante à prendre en compte car le but du traitement de l'HTA, c'est de diminuer la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Quel serait l'intérêt de prescrire une molécule permettant une baisse de PA sans diminuer la morbi-mortalité ?

### 2-3.2. Dans la demande d'avis au cardiologue par le MG.

- D'une manière générale, les MG du Val d'Oise interrogés n'initient pas le traitement en première intention dans 34,21% des cas.

Les raisons évoquées sont surtout la demande d'un avis cardiologique dans 75% des cas.

Parfois certains médecins précisent qu'ils demandent un avis cardiologique systématique avec un bilan cardiovasculaire complet (ECG et autres si nécessaires). D'autres évoquent l'âge, le terrain, l'existence de complications ou la nécessité d'un bilan approfondi devant un patient jeune (bilan surrénalien).

Les autres raisons d'absence d'initiation du traitement sont la demande d'un Holter tensionnel pour confirmer l'HTA dans 21,09% des cas et la gravité de l'HTA dans 16,41% des cas.

- Dans le groupe « au moins un diurétique », les MG n'initient pas le traitement en première intention dans 35,84% des cas versus 33,58% des cas pour le groupe « autre molécule » ( $p=0,72$ ).

Les raisons invoquées ne sont pas liées au FDRCV, ni au terrain ou à la gravité de l'HTA, mais il s'agit surtout de confirmer l'HTA via un holter dans 7,89% des cas pour le groupe « au moins un diurétique » versus 26,67% pour les autres molécules ( $p=0,018$ ).

Concernant la demande d'avis au cardiologue, elle est réalisée dans plus de 70% des cas quelque soit le groupe sans différence statistique.

La demande d'avis au cardiologue est fréquente et concerne bien souvent soit la confirmation de l'HTA (le fait qu'elle soit confirmée était implicite au questionnaire) soit un bilan complémentaire cardiovasculaire.

## **2-4. Importance limitée des données de la science.**

D'un point de vue général, le choix d'une ou plusieurs classes se base sur :

- les recommandations de la HAS dans 6,74% des cas,
- les études cliniques dans 3,77% des cas.

Donc, globalement les médecins basent rarement leur choix sur les données fournies par les autorités de santé.

Il n'est pas étonnant de voir que le pourcentage concernant les études cliniques est si faible car le nombre d'études publiées chaque jour est tellement important qu'il est très difficile de tout lire. À noter que trois médecins avouent ne pas retenir le nom des études, ce qui est tout à fait compréhensible. Un médecin considère que cela ne fait pas partie de ses fonctions.

Cependant, quand on regarde de plus près les résultats sur la connaissance de l'étude ALLHAT, les médecins généralistes disent connaître l'étude ALLHAT dans 20,59% des cas, soit 1 médecin sur 5.

Parmi les médecins généralistes qui connaissent l'étude ALLHAT, un peu moins de 1MG sur 3 (27,18%) rapporte prescrire « au moins un diurétique » en première intention versus environ 1 sur 5 (18,08%) pour les autres molécules (avec un  $p=0,063$ ).

Donc connaître ALLHAT ne suffit pas pour influencer le choix d'une prescription « au moins un diurétique ».

Pour le choix de « au moins un diurétique », les MG ont plus souvent tendance à prendre en compte les recommandations de la HAS que pour les autres molécules sans différence statistiquement significative.

Donc avoir pour référence les recommandations de l'HAS n'influence pas dans la prescription de « au moins un diurétique ».

Aux USA, dans les années 1990, une série d'études ambitieuses ont été réalisées, analysant et mesurant la qualité des soins délivrés aux USA. L'étude de Mc Glynn et al. en constitue un des exemples les plus parlants. Les auteurs ont en effet procédé à l'analyse de près de 7000 dossiers concernant 30 pathologies aiguës et chroniques et plus de 400 indicateurs ont été mobilisés. Le résultat est édifiant : seulement 55% des patients ont reçu des soins conformes à l'état de la science et des recommandations (130).

Les résultats de notre étude vont dans le même sens.

En conclusion :

Les médecins ont la liberté de prescrire. Si cette liberté est une condition nécessaire pour garantir l'indépendance de l'exercice de la médecine et en particulier de la prescription de médicaments, elle s'accompagne nécessairement du devoir de se tenir constamment informée, de mettre ses connaissances à jour et éviter ainsi toute prescription médicamenteuse susceptible de nuire à l'état de santé du patient. Sur ce point, le Code de la Santé Publique stipule que « tout médecin doit entretenir et perfectionner ses connaissances » (117).

### **III- Sur les sources d'informations des MG.**

#### **1- Quelles sont les principales sources d'information ?**

##### **1-1. Analyse des résultats.**

Les sources d'informations citées dans plus de 50% des cas sont :

- Revues médicales dans 84,78% des cas,
- Correspondant cardiologue dans 69,03% des cas,
- Les visiteurs médicaux des industries pharmaceutiques dans 55,59% des cas,
- HAS dans 54,33% des cas.

La revue médicale reste la source d'information principale.

L'offre peut se répartir en deux catégories :

- Les revues médicales financées tout ou partie par les industries pharmaceutiques que sont : Le Quotidien du médecin, Panorama du MG, Impact médecin, La revue du praticien, Preuves et Pratiques, Exercer...
- La seule revue médicale française de financement indépendant des industries pharmaceutiques : Prescrire.

Pour information, la revue Médecine a été citée à deux reprises (0,5% des médecins), elle se présente comme indépendante des industries pharmaceutiques mais son mode de financement n'apparaît pas sur le site.

Par ce biais, l'information médicale est donc servie au médecin après un travail d'expertise, de critique et de synthèse des données de la recherche clinique pour les adapter à la pratique.

Bien souvent les médecins nous ont précisé qu'ils feuilletent les revues et ne lisent que les articles qui les intéressent.

La seconde source d'information est représentée par le correspondant cardiologue.

Le cardiologue est un spécialiste d'organe. Il a un devoir de formations continue. Il présente des compétences complémentaires aux médecins généralistes dans la prise en charge des patients.

L'information aux MG se fait soit directement par contact téléphonique soit indirectement par le biais de lettre, ou encore de FMC et congrès organisés par des cardiologues où les MG sont conviés.

La troisième source d'information importante est représentée par les visiteurs médicaux des industries pharmaceutiques.

La principale justification est qu'ils apportent une information directement disponible sur de nouvelles études réalisées ou en cours, ainsi que sur de nouvelles thérapeutiques.

La quatrième source d'information est représentée par la HAS dans 54,33% des cas.

Les recommandations pour la pratique constituent une des principales sources de données pour le médecin généraliste. En effet, ces recommandations destinées à la pratique médicale sont élaborées à partir des données des connaissances fondamentales associées à celles de la littérature récente. La HAS a défini clairement les méthodes sur lesquelles s'appuient ses recommandations. L'analyse critique de la littérature relative au thème des recommandations est la démarche préalable (133). Ces recommandations sont susceptibles de réactualisation en fonction de l'évolution des connaissances.

Puis les sources d'informations citées dans moins de la moitié des cas sont :

- les FMC dans 49,87% des cas,
- Internet dans 26,77% des cas,
- les congrès médicaux dans 19,69% des cas.

La dernière source d'information citée concerne « les délégués de l'assurance maladie (DAM) » dans 16,8% des cas. Selon plusieurs réflexions et remarques de certains médecins généralistes ayant répondu au questionnaire par téléphone, les DAM n'ont pas du tout une bonne presse. Ils ne sont pas considérés par les MG comme une source d'information, contrairement aux visiteurs des industries pharmaceutiques.

### **1-2. Des sources majoritairement non indépendantes financièrement : les conflits d'intérêts.**

Une information digne de confiance est dégagée de l'influence d'intérêts particuliers et transparente quant à son financement (134).

Or selon la loi sur la transparence de l'information médicale du 04 mars 2002 du Code de la Santé Publique et de son décret R 4113-110 du 27 mars 2007 (135), tout professionnel de santé qui s'exprime sur un produit de santé doit déclarer au préalable les liens qu'il a avec des entreprises fabriquant ou commercialisant ce produit sous peine de sanctions ordinales (136).

La nécessité de déclarer ces liens permet à l'auditeur d'apprécier l'existence ou non d'un conflit d'intérêt.

Les conflits les plus fréquents sont dus à des liens financiers avec des firmes commercialisant ou fabriquant des produits de santé (136). Or, quelle que soit la source d'information choisie,

on constate qu'une grande majorité est financièrement dépendante des industries pharmaceutiques.

À noter que des conflits d'intérêts peuvent également provenir d'autres sources, telles que des relations personnelles ou d'options philosophiques.

### 1-2.1. Les Revues médicales.

La source d'information la plus importante est représentée par les revues médicales.

Ces résultats sont concordants avec le rapport de l'IGAS (131). Dans la plupart des études, les revues médicales apparaissent comme une source d'information importante pour les médecins. Ceux-ci en apprécient la qualité. Le nombre moyen de titre lus par les médecins est de 3,5. La fidélité de la lecture serait importante. Un professionnel sur 2 lit les mêmes titres depuis plus de 5 ans. Le CESSIM estime que les généralistes ont effectué 24 lectures par mois en 2006, ce qui serait nettement plus élevé que les spécialistes (15 en moyenne).

Dans cette étude, les médecins généralistes interrogés citent souvent plus d'une revue médicale.

Une trentaine de revues médicales est destinée aux MG. Certaines sont gratuites comme Le Quotidien du médecin. Ceci est possible par l'application de la règle imposée à la profession, d'avoir une diffusion par au moins 50% d'abonnements (131).

On peut s'interroger sur la nature de ces abonnements. Quels médecins généralistes payent son abonnement ? Qui donc finance ces abonnements « gratuits » ?

La diffusion gratuite vers les généralistes est extrêmement répandue. La règle des 50% laisse une marge significative. Par ailleurs, l'exemple du Quotidien du médecin montre que dans l'ensemble des professions de santé, les généralistes bénéficient d'avantage de la diffusion gratuite, les sources d'abonnement provenant davantage des médecins spécialistes et des institutionnels (131).

La presse scientifique internationale semble en revanche très peu lue, ce que nous avons pu constater aussi dans cette étude.

Les revues françaises sont financées en partie par les abonnements et en partie par la publicité, qui est largement fournie par les industries pharmaceutiques (70% selon le Quotidien du médecin) (131).

Ce financement, même indirect, des revues par l'industrie du médicament, crée un conflit d'intérêt. En effet, il est peu probable qu'y soient repris des articles d'auteurs ayant un avis très critique à l'égard d'un médicament distribué par un des sponsors. Les articles qui y paraissent peuvent être parfois de bonne qualité mais il est difficile de les qualifier d'information objective. Et il arrive que les firmes sponsorisent des articles qui sont ensuite envoyées à titre gratuit aux revues médicales. Il y a nécessairement un biais de sélection et un biais de publication (131, 133, 137).

Ce débat n'est pas propre à la France et connaît des développements importants dans l'ensemble des pays développés. La révélation progressive de l'influence de l'industrie sur les revues scientifiques internationales à comité de lecture et des biais de publication constatés dans ces revues a contribué à déstabiliser davantage la crédibilité des revues médicales (131).

La profession met en avant un certain nombre de règles qui garantiraient cette indépendance avec la multiplicité des annonceurs concurrents, les chartes d'éthique qui constituerait une garantie structurelle et aurait conduit à assainir la situation (131).

Certains MG ont connaissance de ces biais dans l'information car lorsqu'ils citent certaines revues médicales, ils précisent qu'ils ne lisent pas tout ou du moins qu'ils lisent « avec un regard très critique ».

Seule exception à cette règle : la revue Prescrire qui n'a d'autre financement que ses abonnements. Or l'indépendance financière d'une revue est un critère de qualité.

L'absence d'indépendance de la plupart des revues est une source d'incertitude sur la qualité de l'information diffusée par ces mêmes revues.

### 1-2.2. Le correspondant cardiologue.

Vient en seconde position comme source d'information « le correspondant cardiologue ».

De nombreux auteurs (Coleman *et al.* en 1966, Peay *et al.* en 1990, Wazana en 2000), remarquent la prédominance des sources commerciales en tant que première source d'information tandis que les informations obtenues auprès des confrères sont moins souvent citées comme telles (149).

La littérature, les formations et congrès de cardiologie sont parrainés et financés par les laboratoires pharmaceutiques. L'information médicale va donc subir les mêmes biais de sélections que ceux subits par les revues médicales.

Par exemple les 28es Journées de l'Hypertension Artérielle, 2<sup>nd</sup> International meeting of the french society of hypertension du 19 décembre 2008, remerciant pour leur aide et participation (171):

« Gold Sponsors »

- ARDIX/THERVAL Médical
- SERVIER

« Silver Sponsors »

- Abbott Cardiovascular
- Dalichi-Sankyo
- NOVARTIS
- Pfizer
- Bristol-Myers Squibb
- Sanofi aventi

« Bronze Sponsors »

- Bayer HealthCare, Bayer Schering Pharma
- Boehringer-Ingelheim

Beaucoup de symposiums pour des spécialistes mais aussi pour des généralistes sont axés sur une spécialité. Il est rare que les résultats négatifs de certaines études y soient présentés car ils ne valorisent pas les médicaments promus par les partenaires financeurs comme les firmes pharmaceutiques. Par exemple, nous allons le voir plus loin avec la publication et le développement de l'information autour de l'étude ALLHAT.

Dans un autre domaine, aux USA par exemple, le Kaplan's Clinical Hypertension est un ouvrage de référence concernant la prise en charge de l'HTA. Le cardiologue de grande

renommé, le Pr Norman M. Kaplan, ayant participé à l'élaboration de ce guide a des liens d'intérêts avec les industries pharmaceutiques qu'il a déclaré notamment sur le site [controlhypertension.org](http://controlhypertension.org). Il parle pour Pfizer Inc., AstraZeneca, Merck, Novartis, Bayer Incorporated (159).

Comment donc savoir si l'information donnée au cardiologue ou par le cardiologue est objective, valable et prouvée ? Le doute reste permis.

### 1-2.3. Les VM.

Puis, la troisième source d'information énoncée est représentée par « les visiteurs des industries pharmaceutiques » dans 55,59% des cas.

Selon le rapport de l'IGAS sur l'information des médecins généralistes sur le médicament (131), l'industrie pharmaceutique consacre au moins 3 milliards d'euros à la promotion de ses produits, dont les trois-quarts à la visite médicale.

Le poids important de la visite médicale, dans le budget marketing et développement, s'explique notamment par le fait que la publicité directe au public concernant les médicaments remboursables était interdite jusqu'à récemment. Le décret du 19 décembre 2008 « modifiant le régime applicable à la publicité télévisée, au parrainage télévisé et au télé-achat » autorise désormais le "parrainage" (alias sponsoring) d'émissions de télévision par les firmes pharmaceutiques

Cette volonté des firmes de communiquer auprès du grand public s'inscrit dans une stratégie marketing à long terme au niveau mondial, à l'heure où les professionnels de santé deviennent plus critiques sur les informations des firmes, et où les organismes d'évaluation pharmaco-économique des médicaments deviennent plus exigeants (164).

Une enquête de la Commission européenne a récemment montré que le marketing est aujourd'hui le domaine d'investissement principal des firmes pharmaceutiques (23 % de leurs dépenses), devant la recherche (17 % de leurs dépenses) (164).

Une partie de l'action marketing de l'industrie pharmaceutique est consacré à la publicité à caractère général et en direction des prescripteurs (13 %) – notamment dans la presse médicale, aux congrès (9 %) et aux échantillons (2 %) (124).

L'intensité de la visite médicale est particulièrement forte en France. Les moyens affectés à la VM représentent 14 % du chiffre d'affaires ou encore 25 000 euros par médecin généraliste par an, c'est-à-dire l'équivalent de 285 heures d'activité du médecin (environ un mois et demi de travail) (124).

La visite médicale est, en partie, financée par la collectivité à travers les prix administrés du médicament. Selon l'IGAS (131), la visite médicale « *s'avère un moyen coûteux d'apporter de l'information aux généralistes.* » En outre, le contenu informatif de la visite médicale est souvent biaisé et pousse à la prescription, en particulier des médicaments nouveaux, pas toujours plus efficaces mais souvent plus chers (124).

L'IGAS (131), dans le rapport précité, a recommandé un « désarmement » promotionnel qui pourrait se traduire par une réduction progressive de moitié des dépenses de promotion. D'ores et déjà, les firmes pharmaceutiques se sont engagées conventionnellement dans un commencement de régulation quantitative. Le LEEM et le CEPS ont signé un accord qui prévoit la réduction sur trois ans du nombre de visites médicales pour quatre classes de

médicaments : les statines, les sartans, les médicaments de l'asthme et les antibiotiques fluoroquinolones (131).

#### 1-2.4. La HAS.

Vient ensuite comme 4<sup>ème</sup> source d'information la HAS.

Par la loi n°2004-810 du 13 août 2004, le législateur a créé la Haute autorité de santé (HAS). Cette autorité indépendante est chargée « d'élaborer les guides de bon usage des soins ou les recommandations de bonne pratique, de procéder à leur diffusion et contribuer à l'information des professionnels de santé et du public dans ces domaines sans préjudice des mesures prises par l'AFSSAPS dans le cadre de ces missions de sécurité sanitaire » ainsi que de fixer « des orientations en vue de l'élaboration et de la diffusion des recommandations de bonne pratique de l'AFSSAPS » et de procéder à leur diffusion (131).

La HAS, pour sa part, développe une base de données comportant les fiches de transparence établies par la Commission de la transparence. Ces fiches ont pour but de guider les praticiens dans leurs prescriptions et favorisent le bon usage du médicament. Elles font la synthèse des travaux des experts sur le SMR et l'ASMR et visent à faire le point sur une classe thérapeutique ou sur une stratégie thérapeutique (124).

Pour assurer leur mission d'évaluation, l'AFSSAPS et la HAS recourent donc à des experts extérieurs. Afin d'assurer la crédibilité de l'expertise, il est indispensable d'assurer la transparence des procédures et d'éviter les conflits d'intérêts. Or, les pratiques dans ces domaines restent perfectibles (131).

La loi du 26 février 2007 de transposition de la directive communautaire 2004/27 CE a fixé de nouvelles obligations pour les agences en matière de transparence et prévoit le principe d'une déclaration annuelle des experts et agents. Mais cette obligation n'est pas toujours respectée. Certaines déclarations sont faites avec retard et les actualisations ne sont pas systématiques (124).

Afin de garantir l'impartialité du personnel et des collaborateurs de la HAS et de prévenir les conflits d'intérêts, le Collège de la HAS a entendu compléter les dispositions prévues par les textes en vigueur (loi n°2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie et décret n°2004 -1139 du 26 octobre 2004 relatif à la HAS) dans un Guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits, adopté en 2007 (138).

En mars 2009, le Formindep (139) révélait comment la HAS, dans l'élaboration d'au moins deux de ses recommandations parmi les plus importantes, celle sur le diabète et la maladie d'Alzheimer, faisait peu de cas de la législation et de ses propres règles internes sur la gestion des conflits d'intérêts des experts et auteurs de ses documents.

Un recours en annulation a été présenté devant le conseil d'état pour ces deux recommandations. A ce jour le conseil d'état n'a pas rendu ses conclusions.

De nouvelles mesures ont été prises par la HAS pour améliorer la gestion des conflits d'intérêts de ses experts. Elles sont décrites dans le rapport annuel 2009 de la commission de déontologie de la HAS, publié en mai 2010 sur son site (140).

L'influence des firmes pharmaceutiques sur les recommandations professionnelles est un problème international. Au Canada, en 2003, des recommandations sur le diabète ont été influencées par les liens d'intérêts des auteurs avec les firmes pharmaceutiques. En 2004, il en a été de même avec les recommandations sur le cholestérol aux USA (139).

Un article du JAMA de 2002 (141) rapporte les résultats d'une enquête sur l'importance et la nature des liens d'intérêts entre les firmes pharmaceutiques et les auteurs de recommandations pour la pratique clinique en Amérique du nord et en Europe. Ainsi, pour chaque recommandation étudiée, en moyenne 59 % des auteurs avaient des liens d'intérêts financiers avec les firmes dont les médicaments étaient concernés par la recommandation (au total 81% des auteurs avaient des liens d'intérêts avec des firmes directement ou non directement concernées par les recommandations).

### 1-2.5. Les FMC et Congrès médicaux.

Les FMC sont en 5<sup>ième</sup> position dans les principales sources d'information des MG du Val d'Oise avec 49,87% des cas et les congrès médicaux viennent en avant dernière position avec 19,69% des cas.

L'obligation de formation continue des médecins a été instaurée, en 1995, et l'obligation d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP), en 2004. On peut constater que ces obligations sont encore peu respectées (124).

Les organisateurs et les intervenants garantissent la qualité et la validité des informations délivrées. L'indépendance disparaît lorsque ces congrès sont totalement ou en partie financés

par l'industrie pharmaceutique.

De très nombreux congrès sont financés par les industries pharmaceutiques. Par exemple le 4<sup>ème</sup> congrès de Médecine Générale de 2010 (132) et le 5<sup>ème</sup> de 2011 (172) ont pour partenaires :

- Sanofi-aventis
- MSD
- JANSSEN-CILAG
- Pfizer
- Cephalon...

En outre, le financement de la formation professionnelle continue reste essentiellement assuré par les firmes pharmaceutiques comme le montre parfaitement le rapport présenté en janvier 2006 par l'Inspection générale des affaires sociales (IGAS) (131) sur l'organisation juridique, administrative et financière de la formation professionnelle continue des professions médicales et paramédicales. L'essentiel de la formation professionnelle continue (à hauteur de 90%) est financé par les firmes pharmaceutiques : entre 300 et 600 millions d'euros par an en 2005. Les financements institutionnels publics et privés sont très modestes : 70 millions d'euros pour les financements conventionnels de la CNAMTS et 5 millions d'euros pour le fonds d'assurance formation des professions libérales (124).

Les financements privés font l'objet de conventions entre les laboratoires pharmaceutiques et les médecins. Le nombre de ces conventions est d'environ 30.000 par an, toutes transmises au Conseil de l'Ordre des médecins, chargé de vérifier si le contenu de ces conventions relève

effectivement de la formation continue. Or, l'Ordre reconnaît n'être en mesure de vérifier qu'entre un tiers et la moitié de ces conventions (127).

### 1-2.6. Internet.

Internet se place en 6<sup>ième</sup> position avec 26,77% des cas.

Les sites Internet les plus consultés sont :

- Univadis (un service de MSD) dans 20,2% et Pratis dans 15,15% des cas (sites parrainés par les industries pharmaceutiques)
- HAS dans 17,17% et AFSSAPS dans 7,07% des cas
- Sites universitaires dans 10,1% des cas et CisMef dans 9,09% des cas,
- Esculape dans 8,08% des cas
- Google dans 5,05% des cas
- Wikipédia et les sites Internet des revues médicales dans 3,03% des cas

À noter que certains médecins généralistes du Val d'Oise ne disposent pas d'Internet.

L'interactivité permet au médecin d'être connecté avec la communauté médicale sur Internet.

Les informations circulent plus librement et rapidement. Les médecins ont ainsi accès à de nombreux sites de formation, à des sites spécialisés dans un domaine, aux recommandations professionnelles, aux essais cliniques, aux sites institutionnels...

Les laboratoires pharmaceutiques mettent à la disposition des médecins, souvent après une inscription préalable, les dernières informations médicales sous forme de brèves, ainsi que des informations sur certaines maladies et leurs traitements. Le contenu est en fait proche de celui

des visites médicales. Le conflit d'intérêt est évident malgré la convivialité et les services attractifs de ces sites (133).

De plus, un bon nombre de sites référencés sont financés par les industries pharmaceutiques. Le Manuel Merck de Diagnostic et Thérapeutique en version française est disponible en ligne via le portail Univadis, créé par le laboratoire Merck-Sharp-Dohme (MSD) et accessible gratuitement aux médecins. Le site Pratis est aussi financé par les industries pharmaceutiques. Ce sont les deux sites les plus fréquemment cités dans cette étude.

Google occupe la première place pour la fréquence d'utilisation des internautes français ou Américains. Cependant, les résultats obtenus, même s'ils correspondent au sujet de la recherche, ne sont absolument pas filtrés en terme de qualité. C'est au médecin de vérifier la qualité du site qui dispense ces informations.

La qualité de l'information trouvée est un critère essentiel à vérifier tant la quantité d'information médicale disponible est importante. Des initiatives de charte de certification existent pour guider le médecin sur Internet comme le HonCode. Ce logo émane de la fondation suisse Health On the Net (HON), pionnière de l'Internet de santé. Sa mise en avant exprimait l'adhésion du site à des principes déontologiques fondamentaux comme :

- l'autorité (qualité des rédacteurs),
- complémentarité (compléter et non remplacer la relation médecin-patient),
- confidentialité, l'attribution (citer les sources),
- justification (justifier toute affirmation sur bienfaits ou les inconvénients de produits ou de traitement,
- professionnalisme,

- transparence de financement,
- honnêteté dans la publication (165).

Dans un deuxième temps, la HAS a décidé d'utiliser le HONcode pour certifier les sites santé. Or en 2010, il faut se rendre à l'évidence, la majorité des sites financés par l'industrie pharmaceutique arborent fièrement le HONcode comme le site Pratis, la SFHTA, la SFC... (166).



## **2- Une connaissance limitée de l'étude ALLHAT.**

### **2-1. Analyse des résultats.**

Concernant les résultats :

- être un homme ou une femme n'influence en rien sur la connaissance de cette étude

- que les médecins s'installent avant ou après 2003, la fréquence de prescription des diurétiques reste stable, voire avec une tendance à diminuer de 28,93% avant 2003 à 23,64% après 2003, de manière non significative.

L'année 2003 a été choisie car l'étude ALLHAT (66) a été publiée dans le JAMA le 18 décembre 2002. Est-ce que la publication de cette étude a influencé la pratique des médecins généralistes dans leur prescription ?

Les firmes pharmaceutiques ont introduit dans les années 1980 plusieurs classes de médicaments : ICa et IEC.

Bien qu'il n'y avait aucune preuve de la supériorité de ces nouveaux médicaments, les diurétiques ont vu leur part dans les prescriptions chuter de 56% en 1982 à 27% en 1992.

L'utilisation de traitements plus chers a augmenté de 3,1 milliards de dollars les dépenses médicales sur la période. De telle sorte que l'Institut National du Coeur, des Poumons et du Sang, qui fait partie de l'Institut National de la Santé (NIH), décida de comparer la capacité des différents médicaments à prévenir les crises cardiaques, les AVC et autres problèmes cardiovasculaires. ALLHAT, un acronyme pour « *étude de prévention des crises cardiaques par traitements antihypertenseurs et hypolipémiantes* », débuta en 1994 par l'inclusion de patients hypertendus, d'âge supérieur ou égale à 55 ans, avec plus de 42 000 participants prévus (142).

L'article paru le 28 novembre 2008 dans le New York Times (142) raconte comment l'industrie pharmaceutique, Pfizer en particulier, a tout fait pour étouffer et discréditer les données de cette étude. Des membres du comité de pilotage de l'essai ALLHAT ont reçu de l'argent de Pfizer pour commenter les résultats de l'essai dans un sens plus favorable à leurs produits (143).

Pendant un congrès cardiologique aux USA, les médecins européens invités par Pfizer ont été emmenés en visite touristique au moment des conférences qui présentaient les résultats d'ALLHAT et du Cardura®, médicaments financés par Pfizer augmentant le risque d'insuffisance cardiaque et ayant motivé l'arrêt du bras alpha-bloquant.

Hank McKinnell, Président de Pfizer, ne mentionna pas non plus les problèmes d'insuffisance cardiaque, lorsqu'il fit les louanges des résultats (d'ALLHAT) à l'occasion de sa conférence avec les analystes financiers pour commenter les bénéfiques trimestriels quelques semaines après la publication d'ALLHAT. « *Contrairement à ce que vous avez pu lire dans la presse, déclara-t-il, ALLHAT est extrêmement favorable à Amlor®, notre tâche va être d'expliquer cela à la communauté scientifique* ». Etc.

En 2002, les résultats de l'étude ALLHAT ont été communiqués. L'étude avait conclu que les diurétiques étaient moins chers, plus sûrs, et aussi efficaces dans l'hypertension, que d'autres médicaments alors sur le marché. Mais après un sursaut en 2003, leur part de prescription stagne et baisse légèrement en 2007 (142).

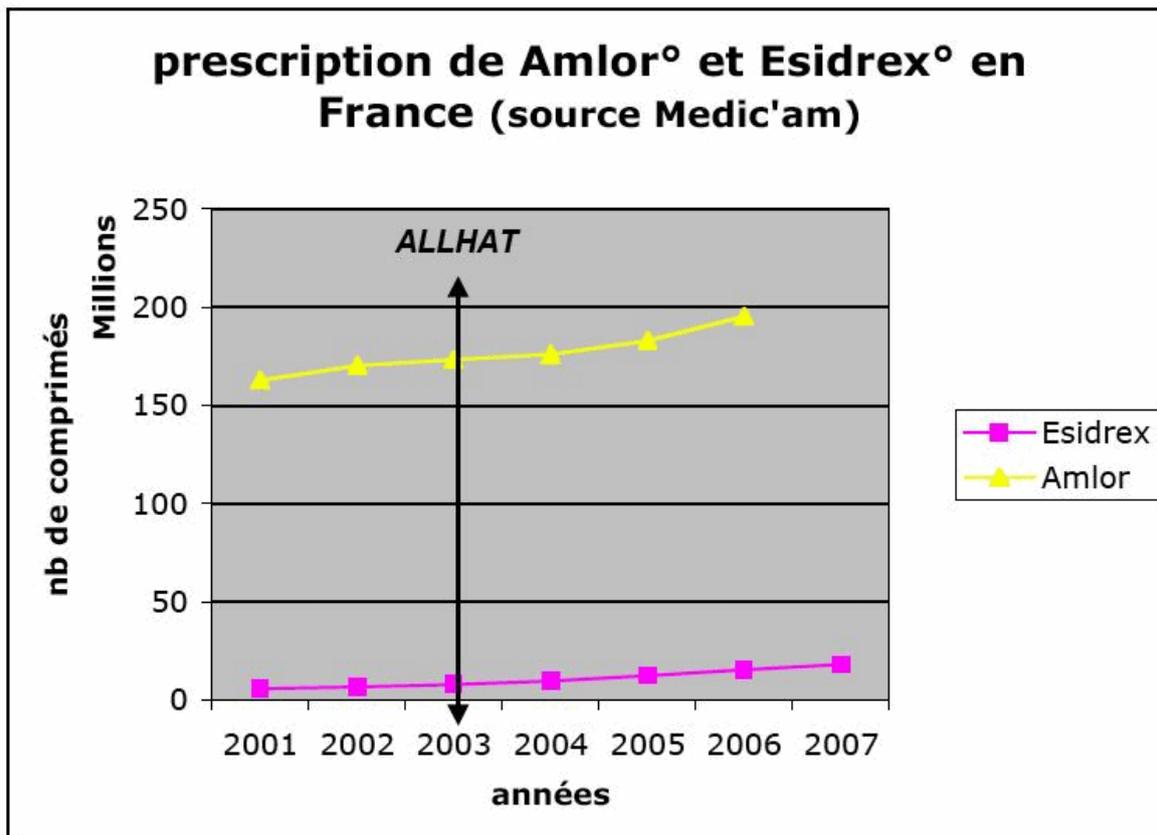
Les autres médicaments, moins efficaces mais tellement plus rentables ont continué inexorablement à croître sous l'effet de la publicité pharmaceutique, essentiellement la classe des ARAII.

En France, dès 2003, les résultats d'ALLHAT étaient connus et la Revue Prescrire s'en faisait l'écho dans un article paru en avril 2003 (76).

Selon l'étude d'octobre 2007 publiée par l'assurance maladie, environ 41 % des patients traités pour HTA en 2006 recevaient un diurétique thiazidique (8).

Alors qu'aux Etats-Unis la publication de l'essai avait provoqué un petit sursaut des prescriptions de diurétique, en France, aucune croissance ou décroissance significative des prescriptions n'est perceptible, il ne semble ne s'être rien passé. Comme aux USA, l'ascension des antagonistes de l'angiotensine II a été notée en France (143).

Le collectif du Formindep a comparé l'évolution des ventes de l'*hydrochlorothiazide* (Esidrex®), diurétique thiazidique de référence en l'absence de *chlortalidone* en France, avec celles de l'*amlodipine* (Amlor® en France) étudié dans ALLHAT. L'analyse des ventes d'Amlor® constitue un bon compromis car c'est un médicament qui se situe dans la moyenne des prescriptions en France, et il était un des quatre médicaments étudié dans ALLHAT. Le graphique établi à partir des données de l'assurance maladie confirme l'absence totale d'impact d'ALLHAT sur les prescriptions de ces deux produits. Amlor® a imperturbablement continué à être délivré environ 20 fois plus et remboursé environ 200 fois plus cher qu'Esidrex® par la sécurité sociale (143).



### Effet de l'essai ALLHAT sur la prescription de 2 antihypertenseurs en France

A la même absence d'effet, on peut attribuer à la situation française les mêmes causes que celles décrites dans l'article du New-York Times. La quasi impossibilité, globalement, des professionnels à modifier leurs pratiques quand elles ne sont pas soutenues par le marketing de l'industrie pharmaceutique et qu'aucune stimulation nette ne vient des autorités sanitaires et des financeurs.

Au décours de notre étude, deux médecins généralistes ont notifié s'être renseigné sur l'étude ALLHAT qu'ils ne connaissaient pas auparavant. Les échanges entre confrères peuvent donc aider à diffuser l'information, mais ils ne sont pas suffisants.

## **2-2. Les essais cliniques : une source d'information rarement pris en compte.**

### **2-2.1. Par manque de temps et d'investissement.**

En effet, au vu du nombre d'études publiées chaque jour, il est impossible pour tout médecin généraliste de lire toute cette partie de la presse médicale. Le plus souvent, ils n'ont pas le temps de trier eux-mêmes les résultats des recherches nouvelles, alias publications primaires.

De plus, l'accès à ce type d'information reste limité : les articles cités ne sont pas tous consultables intégralement en ligne, les abonnements aux revues sont onéreux, la langue utilisée dans ces articles est l'anglais et tous les médecins français ne sont pas habitués à la lire (133).

Enfin, l'esprit critique est de mise. Car toute étude, même « randomisée en double aveugle contre placebo » n'est pas automatiquement fiable et diverses questions doivent être posées pour en apprécier la valeur réelle.

Les liens entre chercheurs et industriels créent des conflits d'intérêt. Il faut savoir que le développement d'un médicament coûte très cher et il faut dix à douze ans pour que le produit se retrouve en pharmacie. Aux Etats-Unis, seules 25 % des molécules qui arrivent en phase I d'essais cliniques se verront admises à la vente par la FDA. Une fois sur le marché, nombre de molécules disparaissent rapidement en raison d'effets secondaires. Et seuls 20 % des médicaments commercialisés dégagent des bénéfices, les 80 % restant couvrant tout juste leurs frais de recherche.

Dans ce parcours long et coûteux, il peut être tentant de passer sous silence les données qui peuvent nuire au développement d'un médicament. Pudiquement, cela s'appelle un biais de publication (137).

L'histoire du Celebrex® ou du Vioxx® en sont un bel exemple. Le New England Journal of Medicine du 29 décembre 2005 (144) a soulevé la possibilité de tricherie dans l'essai pivot du rofécoxib (Vioxx®). En examinant de près la version de la publication, on constate l'absence de mention de 3 IDM dans le groupe rofécoxib. Ces données sont à rapprocher des résultats tronqués sur le risque digestif du célécoxib (Célébrex®) comme en fait mention le Bulletin d'information du pharmacologue (145, 146).

Si la littérature renseigne sur des faits positifs, elle n'informe quasiment jamais des résultats négatifs (137, 147). Les articles et études accessibles nécessitent donc une lecture critique avec une connaissance approfondie de la méthodologie et du domaine étudié. Bien que des stratégies de lecture critique rapide existent, elles ne sont étudiées que depuis quelques années en troisième cycle des études médicales et ne sont pas accessibles facilement au praticien en exercice (133).

Les études cliniques constituent une source d'information dite primaire, cependant tout le monde ne peut lire et interpréter les résultats. Un médecin généraliste me précise sur son questionnaire qu'il n'entre pas dans ses attributions de lire les études.

De plus, les publications étant nombreuses, le médecin qui effectue sa recherche peut obtenir des articles ayant une synthèse contradictoire. Comment appliquer ces données en pratique ? Peut-il faire lui-même une méta-analyse et appliquer ses conclusions en pratique ?

Pour éviter les écueils des informations médico-pharmaceutiques biaisées ou parcellaires, il faut choisir des sources d'information de qualité notamment parmi les synthèses méthodiques : guides de pratiques cliniques, revues de formation...

### 2-2.2. Analyse et diffusion par d'autres intermédiaires des résultats des études cliniques : information secondaire.

Les revues systématiques et les méta-analyses sont une première étape d'analyse des articles originaux.

La « presse secondaire » a le rôle d'intermédiaire. Elle a pour vocation de fournir le travail d'expertise, de critique et de synthèse des données de la recherche clinique pour les adapter à la pratique.

Le devoir de formation continue impose de consulter régulièrement la littérature scientifique en autres pour résoudre ses problèmes cliniques et offrir une prise en charge optimale. La compréhension des règles méthodologiques permettant l'évaluation des niveaux de preuve est indispensable pour interpréter correctement la littérature sur la causalité, le pronostic, les tests diagnostiques et la stratégie thérapeutique. Il faut savoir retrouver et sélectionner les articles importants. L'ampleur de la tâche n'est clairement pas à la portée du médecin praticien : avec 10 000 périodiques médicaux, 2 millions d'articles biomédicaux par an, il faudrait lire 17 articles par jour, 365 jours par an. Il est difficile à chacun de vérifier en permanence, dans tous les domaines, les données sur lesquelles on peut s'appuyer pour agir, choisir et décider correctement (47, 148).

La collaboration Cochrane édite des bases de données spécifiques. Ces périodiques sélectionnent et résumant les informations essentielles pour la pratique clinique. Tout comme le font, par exemple en France, la revue Prescrire ou encore la HAS. Il ne faut cependant pas oublier que des guidelines doivent être compris comme des conseils de prescription et pas comme des normes à appliquer aveuglément. L'évaluation de leur application et de leur applicabilité doit être faite par des médecins praticiens. Il faut rester conscient que l'evidence based medicine ne touche qu'une partie de nos actes.

Peut-on pour autant avoir la garantie d'une démarche sérieuse, exhaustive et indépendante dans ce travail de synthèse ?

Comme pour toutes sources d'informations, il est nécessaire d'avoir un avis critique notamment en l'absence de déclaration de liens d'intérêts surtout en France où la loi n'est que trop rarement appliquée.

### **3- Des influences sous-estimées par les MG.**

Les firmes pharmaceutiques sponsorisent toutes sortes d'initiatives en ce qui concerne les aspects logistiques et les aspects scientifiques. Il y a des gratifications considérées comme normales, telles que collations ou dîners lors de réunions scientifiques... Les médecins baignent dans une atmosphère publicitaire, permanente, d'autant plus pernicieuse qu'elle paraît inspirée par la convivialité.

Dans quelle mesure ces initiatives de l'industrie pharmaceutique, de la revue sponsorisée jusqu'à l'incitant, influencent-elles la prescription du médecin ? Est-ce que le médecin

choisira plutôt telle ou telle spécialité parmi un groupe de molécules plus ou moins semblables ? Est-ce que le prescripteur sera orienté vers la prescription d'un produit plus coûteux ou vers la prescription d'un médicament dans des cas où autrement il n'aurait rien prescrit ?

Ces questions devraient être analysés d'une façon objective, vu l'intérêt que porte la communauté à ce problème. À ceux qui maintiennent que l'influence de l'industrie pharmaceutique sur la prescription est minimale, on peut demander pourquoi cette industrie continue à dépenser des sommes considérables visant à influencer le prescripteur (173).

### **3-1. Impact des VM.**

Plus de la moitié des médecins généralistes du Val d'Oise considère les visiteurs médicaux des industries pharmaceutiques comme une source d'information médicale. La fréquence de visite est alors dans plus de la moitié des cas (53,02% des cas) de « plus de une fois par semaine ».

Ces résultats sont concordants avec ceux qui sont émis dans le rapport de l'IGAS (131).

Si la visite médicale est soupçonnée d'être biaisée, elle n'en est pas moins considérée comme une source d'information indispensable pour 55% des praticiens (contre 46% pour la CNAMTS et 75% pour les agences) et 72% ont une bonne image globale de la visite médicale. L'information fournie par les laboratoires est en effet intéressante pour les nouveaux produits (87%), utile pour se remémorer les caractéristiques des vieux médicaments (73%) et adaptée aux besoins (58%) (131).

L'actualité pharmaceutique se renouvelle sans cesse et la publicité offre une information rapide, prédigérée, « prête à l'emploi » et appuyée par des arguments scientifiques qu'il n'est pas possible de tous vérifier. Des armadas de délégués font quotidiennement le siège des salles d'attente, histoire de prêcher la bonne parole et de semer quelques échantillons afin que germent les bons réflexes de prescription (174).

L'information médicale peut-elle être considérée de qualité ? On peut en douter.

La revue Prescrire a observé pendant 15 ans les visites médicales des industries pharmaceutiques (167).

À la fin des années 1990, les visites sont apparues recentrées sur les nouvelles spécialités (à prix élevé), voir sur des concepts pharmacologiques ou physiopathologiques « nouveaux ».

À partir de 2003, les nouveautés présentées sont devenues essentiellement des isomères, des métabolites et des « me too » appartenant toujours aux mêmes familles (coxibs, sartans, triptan, dronates ...) (167). Dans un marché surchargé de molécules à actions thérapeutiques similaires, les documents présentés aux prescripteurs ont souvent pour but de faire préférer l'une à l'autre. On insiste ainsi sur une meilleure sécurité, une efficacité supérieure, une balance coûts-bénéfices plus favorable, ou encore des particularités de la physiopathologie ou de la cinétique qui font paraître logique l'usage du produit, sans que tout cela repose forcément sur des bases très solides.

Dans le même temps, les méthodes utilisées par les firmes ou leurs prestataires pour convaincre les praticiens sont plus sophistiquées. Les sommes dépensées en promotion sont d'ailleurs devenues impressionnantes, allant jusqu'au milliard de dollars pour le lancement mondial d'une énième statine (167).

Ainsi, un médecin généraliste l'énonce clairement au décours du questionnaire rempli par téléphone : « c'est le dernier qui a raison », en parlant des visiteurs médicaux des industries pharmaceutiques.

Dans l'étude réalisée, les médecins généralistes du groupe « au moins un diurétique » considèrent les VM comme source d'information dans 36,79% des cas versus 61,45% des cas pour les autres molécules ( $p < 0,0001$ ). Ceci montre bien que les diurétiques ne font pas l'objet de grande promotion par les firmes.

Et inversement, si l'on regarde dans les analyses secondaires le groupe « au moins un sartan », on peut constater que les VM sont une source dans 62,78% des cas versus 43,04% des cas pour les autres molécules ( $p = 0,0002$ ). Or, les sartans sont la dernière classe thérapeutique sortie sur le marché, donc forcément la plus promue.

Le but du matraquage publicitaire est entre autres de conditionner à la prescription de médicaments. Employés à bon escient, de vieux médicaments gardent une efficacité comparable à leurs successeurs, mais sont vendus trop bon marché : les messages publicitaires les ignorent et mettent en avant les molécules plus récentes (133).

Selon un rapport d'information sur la prescription, la fiscalité et la consommation des médicaments, présenté à l'Assemblée nationale en 2008 (124), l'âge des produits a une incidence importante sur le dynamisme des ventes pharmaceutiques. Ce sont les nouveaux produits qui constituent l'essentiel de la croissance des dépenses de médicaments.

En 2006, les produits mis sur le marché depuis moins de dix ans, qui représentent 51 % des médicaments remboursables, ont contribué à une augmentation de la croissance des ventes. Par ailleurs, ce sont les produits de moins de deux ans qui apportent la plus forte contribution et « tirent » le marché. Inversement, les médicaments qui ont été mis sur le marché il y a plus de dix ans ont un impact négatif sur les ventes globales (124).

Par ailleurs, la CNAMTS (129) indique qu'en 2007 les dépenses de médicaments de moins de trois ans ont représenté une dépense de près de 1,4 milliard d'euros et ont contribué pour 85 % à la croissance totale des dépenses de médicaments. Seulement un tiers de cette augmentation est lié à des innovations thérapeutiques importantes (ASMR de niveau 1 ou 2). Le reste des dépenses supplémentaires est imputable pour 45 % à des molécules qui ne présentent pas ou peu d'amélioration du service médical rendu et à hauteur de 25 % à des traitements transférés de l'hôpital vers la ville.

Une équipe de l'Institut de recherche et documentation en économie de la santé (IRDES) (149) (ex-Centre de recherche, d'études et de documentation en économie de la santé : CREDES) a cherché à analyser la pénétration des médicaments dits "innovants" dans les prescriptions des médecins libéraux, en France, au regard notamment de l'investissement promotionnel des firmes pharmaceutiques lors du lancement d'une spécialité sur le marché. L'enquête de l'Irdes a l'intérêt de montrer l'impact global de la promotion des firmes sur les prescriptions en France. L'étude a comparé le nombre total de lignes prescrites par les médecins, par trimestre, avec l'investissement promotionnel global des firmes pharmaceutiques pour les médicaments concernés, et avec l'investissement pour la visite médicale.

Quel que soit le médicament étudié, le nombre de lignes prescrites par trimestre a été fortement corrélé à l'investissement promotionnel des firmes. À chaque action promotionnelle correspondait une augmentation du nombre de prescriptions des médecins, lequel nombre décroissait entre deux campagnes (150).

Le trait le plus marquant est le poids déterminant de l'industrie pharmaceutique dans le financement de l'information des médecins sur le médicament. Les firmes pharmaceutiques consacrent des moyens très importants à la promotion de leurs produits et jouent, par le biais de la visite médicale, un rôle essentiel dans l'information des médecins sur les médicaments. À côté de l'action des fabricants de médicaments, l'action publique est insuffisante pour contrebalancer la première (127, 124, 174).

Enfin, d'un point de vue scientifique, l'impact est tellement important que la remise en cause de l'efficacité d'une molécule ou toute critique semble quasi impossible, comme on a pu le constater dans l'histoire du retrait du Médiator®.

Dans ce sens, il est flagrant de constater que l'article paru dans la revue *Circulation* à propos des sartans et des IEC n'a pas entraîné au moins un questionnement minimum qui s'imposait de la part des médecins. Ni la HAS, ni l'Afssaps, ni la DGS, ni les sociétés savantes de cardiologie n'ont réagi à cet article.

Au total, en dépit de leur attitude globalement négative et de leur prise de conscience des conflits d'intérêt potentiels, la plupart des médecins continuent à valoriser l'information reçue par les laboratoires pharmaceutiques au cours de la visite médicale et celle-ci influence plus fortement leurs comportements de prescription qu'ils ne le pensent ou l'admettent.

Dans une étude classique, conduite en 1982, deux tiers des médecins de Boston affirmaient que leur formation, leur expérience et les résultats scientifiques étaient les éléments déterminants de leur pratique et une majorité affirmaient que la publicité et les visiteurs médicaux n'avaient qu'une influence minimale. Pour autant, l'analyse des jugements portés par ces mêmes médecins sur les vasodilatateurs montrait qu'ils étaient, pour une majorité d'entre eux, contraire aux données de la science et conformes aux discours promus par l'industrie pharmaceutique (131).

### **3-2. Absence d'impact des Délégués de l'Assurance Maladie.**

Les DAM ont pour mission d'être les interlocuteurs privilégiés des professionnels de santé et de développer la coopération professionnelle utile à la maîtrise du système de soins, en vue de soigner mieux en dépensant mieux.

Dans le cadre de visites régulières auprès des médecins ou pharmaciens, ils assurent la promotion des recommandations de l'Assurance Maladie (168).

Ces actions individuelles auprès des médecins visent à contrebalancer l'influence de la visite médicale des fabricants de médicaments (124, 131) et surtout à établir leur propre système d'influences.

La mise en place des DAM a commencé en 2005 par redéploiement d'effectifs au sein du régime général d'assurance maladie. Leur nombre est de 950 en 2008 et devait être porté à 1 400 à la fin de 2009. Ce nombre peut être comparé aux près de 24 000 visiteurs médicaux des 200 laboratoires pharmaceutiques (124).

Sur le plan général, dans cette étude, on constate que les DAM sont loin de constituer la principale source d'information. Cette source d'information arrive en dernière position, citée dans 16,8% des cas par les MG du Val d'Oise, bien derrière les VM.

Ce résultat est concordant avec les résultats de deux enquêtes récentes (151) montrant que les DAM sont encore loin de constituer la source principale d'information. Les visiteurs médicaux, avec la presse spécialisée, sont, de loin, privilégiés par les médecins.

De plus, dans le groupe de MG qui rapportent prescrire « au moins un diurétique », 12,26% des MG citent les DAM comme source d'information versus 18,55% pour les autres molécules ( $p=0,17$ ). Les DAM n'ont donc pas d'influence sur la prescription de « au moins un diurétique ».

Suite à la création officielle des DAM, des études d'impact ont été réalisées par l'assurance maladie dès la fin 2005 en matière de prescription d'antibiotiques, de statines et de psychotropes dans la région Languedoc-Roussillon (127, 131). Elles montrent que l'action menée par les DAM sur ce sujet entraîne une réduction significative de la prescription d'antibiotiques dans cette région.

Concernant les statines et les psychotropes, les visites des DAM n'auraient pas eu d'impact (127).

Par ailleurs, selon le rapport de l'Assemblée Nationale (124), la diminution de la consommation des antibiotiques est plus forte lorsque la visite des DAM aux praticiens est répétée tous les mois. Cela permet de vérifier que le contact direct, en face à face, est un des leviers les plus efficaces pour agir sur les comportements individuels.

L'industrie pharmaceutique l'a bien compris qui utilise ce moyen depuis longtemps et dispose d'outils d'analyse très fins du rapport coût-efficacité de l'investissement promotionnel que constitue la visite médicale.

Lors des recherches à propos des missions des DAM, nous n'avons pas trouvé de mission concernant l'HTA à proprement parlé.

Cependant, sur le site de l'Assurance Maladie, on peut lire que le CAPI, conçu pour accompagner les médecins dans leur démarche d'amélioration de la qualité des soins, a deux champs d'action proposés :

- la prévention et le suivi des pathologies chroniques (diabète et HTA),
- l'optimisation des prescriptions.

Pour rappel, en souscrivant au CAPI, les médecins peuvent bénéficier :

- de services pratiques pour les accompagner dans cette dynamique de progrès,
- de repères individuels clairs concernant ses pratiques, fondés sur des indicateurs de prévention et de suivi des pathologies chroniques, ainsi que sur des indicateurs d'optimisation de vos prescriptions,
- d'un mode de rémunération pour soutenir ses efforts au service de ses patients, prenant en compte les progrès que vous aurez réalisés sur l'ensemble des thèmes.

Il est précisé plus loin que « *La rémunération permet de prendre en compte le temps passé pour accompagner vos patients. Elle peut se faire « à la progression » si vos résultats sont éloignés des objectifs cibles, ou « au niveau atteint » si vous êtes proche des objectifs cibles..* ».

Or tout médecin en exercice se doit de respecter le code de déontologie, notamment les articles suivant qu'il est important de rappeler (169):

- Article 5 (article R.4127-5 du code de la santé publique) « Le médecin ne peut aliéner son indépendance professionnelle sous quelque forme que ce soit. »

-Article 32 (article R.4127-32 du code de la santé publique)

« Dès lors qu'il a accepté de répondre à une demande, le médecin s'engage à assurer personnellement au patient des soins consciencieux, dévoués et fondés sur les données acquises de la science, en faisant appel, s'il y a lieu, à l'aide de tiers compétents. »

En conclusion, si les DAM sont en mesure d'influencer les prescriptions de certains médicaments, dans notre étude ils n'ont pas d'influence dans la prescription des diurétiques en première intention dans l'HTA.

Force est de constater que tout est mis en œuvre pour inciter les médecins à s'en remettre aux recommandations pour traiter, imposant ce qui doit être prescrit. Mais toutes les recommandations ne sont pas recommandables comme nous l'avons vu avec les recommandations pour la prise en charge du diabète de type 2 ou la maladie d'Alzheimer (139).

### **3-3. Impact des Revues médicales.**

Comme nous l'avons vu plus haut, les revues médicales sont considérées par les MG comme une source d'information majeure.

Selon Charpentier, un périodique médical peut être considéré à trois niveaux pour évaluer sa qualité :

- son organisation,
- son indépendance
- l'adaptation à son lectorat.

Le Pr Boissel ajoute comme critère :

- le contenu,
- la conformité aux données actuelles de la science comme critères d'évaluation (133).

### 3-3.1. Impact de Revue médicale indépendante.

Selon les résultats de l'étude, que ce soit dans le groupe « au moins un diurétique » versus le groupe autres molécules, les revues médicales sont citées en fréquence équivalente 84,91% versus 84,73% respectivement.

Les revues médicales en général n'ont pas d'impact sur la prescription « au moins un diurétique ».

De manière approfondie, Prescrire est la seconde revue la plus citée dans 38,75% des cas derrière le Quotidien du médecin.

Les résultats montrent que Prescrire a un impact, dans le groupe « au moins un diurétique » : 56,18% des médecins déclarent lire Prescrire versus 32,03% pour le groupes des autres molécules ( $p=0,0001$ ). Lire Prescrire favoriserait le choix de prescrire « au moins un

diurétique » en première intention dans la prise en charge de l'HTA essentielle. Par ailleurs, ceci est concordant avec les articles publiés dans la revue en question.

Si l'on regarde dans l'analyse secondaire le groupe « au moins un sartan », Prescrire est lu dans 31,38% des cas versus 49,24% pour le groupe des autres molécules ( $p=0,002$ ).

Lire Prescrire ne favorise pas le choix de prescrire « au moins un sartan » en première intention, ce qui concorde aussi avec les articles publiés concernant la prise en charge de l'HTA essentielle de l'adulte non ou peu compliquée. La revue Prescrire recommande l'utilisation des diurétiques thiazidiques en première intention.

Pour avoir une information sérieuse, il faut garder un esprit critique et disposer d'une information basée sur une presse médicale indépendante.

### 3-3.2. Impact des Revues médicales non indépendantes.

Toutes les revues médicales sont dépendantes de financements des industries pharmaceutiques à l'exception Prescrire.

Parmi les médecins ayant pour source d'information « les revues médicales » en général, les médecins déclarant prescrire « au moins un diurétique » ont moins souvent pour source d'information le Quotidien du médecin dans 39,33% des cas versus 55,41% pour les autres molécules ( $p < 0,012$ ) et le Panorama dans 12,36% des cas versus 23,38% respectivement ( $p=0,03$ ).

Par contre, dans le groupe « au moins un sartan », les MG ont plus souvent comme source d'information le Quotidien du médecin dans 56,91% des cas versus 42,42% des cas pour le groupe autre molécule, avec une différence statistiquement significative ( $p=0,012$ ).

Les médecins précisaient souvent que les revues envoyées gratuitement au cabinet étaient surveillées, et qu'ils se méfiaient de l'information fournie.

Une enquête a été réalisée, en France, dans le cadre d'une thèse de médecine (152), portant sur la classe des antihypertenseurs. L'auteur a comparé le nombre d'encarts publicitaires publiés dans la presse médicale française entre 1991 et 2001, et le chiffre d'affaires des médicaments correspondants (diurétiques, IEC, ARAII, etc.). Le parallélisme entre la publicité dans les journaux professionnels et la prescription de certains médicaments est frappant. Entre 1991 et 2001, dans le nombre total d'encarts consacrés à des médicaments antihypertenseurs, la proportion d'encarts pour diurétiques a régressé de 15,5 % à 8,7 %, et celle pour IEC a régressé de 43,3 % à 23,6 %. Entre 1995 et 2001, le nombre d'encarts pour les sartans a progressé de 8,6 % à 35,6 % du total des encarts pour antihypertenseurs. Les chiffres d'affaires dégagés par ces différents médicaments ont évolué de manière parallèle à l'évolution des encarts : le chiffre d'affaires a stagné pour les diurétiques (1 016 millions de francs en 1991 à 998 millions en 2001), peu progressé pour les IEC (de 2,3 milliards à 2,7 milliards de francs), sur un marché des antihypertenseurs en nette croissance. Le chiffre d'affaires des sartans a bondi de 43 millions de francs en 1995 à 2,6 milliards de francs en 2001 (150, 152).

L'impact des revues médicales dépendantes des industries pharmaceutiques sur les pratiques de prescription des médecins généralistes apparaît clairement. Cela est d'autant plus pervers que les médecins sont persuadés de l'absence d'impact sur leur pratique.

### **3-4. Absence d'impact des Recommandations de la HAS.**

D'un point de vue général, les médecins généralistes basent rarement leur choix thérapeutique de traitement anti-hypertenseur sur les recommandations de la HAS, comme nous l'avons vu (6,74% des cas).

Les médecins qui rapportent prescrire « au moins un diurétique », basent plus souvent ce choix sur les recommandations de la HAS que ceux qui prescrivent les autres molécules, respectivement dans 10,68% des cas versus 5,22%, sans différence statistiquement significative.

En ce qui concerne les autres groupes, les médecins qui disent prescrire :

- « au moins un IEC » se basent sur les recommandations de la HAS dans 6,79% des cas versus 6,7% pour le groupe « autres molécules »
- « au moins un bêta-bloquants » se basent dans 7,14% des cas versus 6,67% pour le groupe « autres molécules »
- « au moins un inhibiteur calcique » se basent dans 7,27% des cas versus 6,51% pour le groupe « autres molécules »
- « au moins un sartan » se basent dans 6,88% des cas versus 6,54% pour le groupe « autres molécules ».

Tous ces résultats sont statistiquement non significatifs.

Pourtant si l'on regarde les résultats d'un point de vue global, la HAS constitue une source d'information pour 54,33% des médecins, soit pour un médecin sur deux.

Dans le groupe des médecins rapportant prescrire « au moins un diurétique », la HAS constitue une source d'information dans 58,49% versus 52,73% ( $p=0,36$ ).

Est-ce à dire que les médecins lisent les recommandations de la HAS mais ne les appliquent pas ? Ou, dans le cas de la prise en charge de l'HTA, ils estiment ne pas avoir besoin de la HAS comme source d'information et aide à la prescription ?

Certes, la HAS et l'Afssaps publient des recommandations de bon usage des médicaments. Mais, il est fort regrettable que si toute nouvelle commercialisation de médicament implique nécessairement une AMM, la diffusion de ces recommandations ne soit pas systématique. Cela est d'autant plus regrettable que ces 2 institutions sont les seules à avoir accès aux données des industriels (127).

Le bilan dressé par la Cour des Comptes en septembre 2005 et rapporté dans l'avis du HCCAM est à ce propos sans appel :

*« Si l'AFSSAPS remplit bien sa mission en matière d'alerte sanitaire et de pharmacovigilance, il n'en est pas de même pour l'information quotidienne des prescripteurs. L'information indépendante existe, mais elle est limitée, dispersée et sous-utilisée »* (127).

Les recommandations de la HAS de 2005 (7) ne privilégient aucune classe thérapeutique en première intention, alors que d'après notre étude, la classe à privilégier en première intention est le diurétique thiazidique et que les médecins prescrivent le plus souvent un sartan.

Les recommandations n'ont pas d'influence dans la prescription de « au moins un diurétique en première intention », ni d'aucune autre classe d'antihypertenseur.

### **3-5. Quel est l'impact des FMC conventionnelles ?**

Dans le groupe « au moins un diurétique », la FMC est citée dans 49,06% versus 50,18% pour le groupe les autres molécules ( $p=0,91$ ).

Il n'y a donc aucun impact de la FMC comme source d'information sur le choix de prescrire « au moins un diurétique ».

Ce résultat n'a rien d'étonnant, les FMC étant majoritairement financées par les industries pharmaceutiques, celles-ci n'ont pas d'intérêt à promouvoir les diurétiques thiazidiques, au contraire.

Pour pallier la trop faible contribution financière des autorités et des prescripteurs, on a laissé l'industrie commanditer une bonne partie de la FMC (147). Nous constatons qu'elle offre de l'information médicale continue sur les produits et non de la formation médicale continue.

Il nous faut des médecins informés et formés de façon rigoureuse, indépendante, transparente, non biaisée, sans déformation ni désinformation. Qui savent faire le ménage parmi les produits prescrits « sous influence » dans des indications non prioritaires. Qui restreignent leur armement thérapeutique à une sélection de produits bien éprouvés et qu'ils ont appris à bien manier (147, 174).

### **3-6. Quel est l'impact des congrès médicaux ?**

Dans le groupe « au moins un diurétique », les congrès médicaux sont cités dans 16,98% versus 20,73% pour le groupe les autres molécules ( $p=0,47$ ).

Il n'y a donc aucun impact des congrès médicaux comme source d'information dans le choix des MG du Val d'Oise pour prescrire « au moins un diurétique ».

Ce résultat n'est pas étonnant non plus, similaire au précédent et pour les mêmes raisons quand on regarde les financements des congrès médicaux. Par exemple, le Printemps de la Cardiologie, recherche fondamentale et clinique, congrès ayant eu lieu à Nantes du 15 au 17 avril 2010 et parrainé par Sanofi-aventis.

Aucune industrie pharmaceutique ne fait de promotion quant à l'utilisation des diurétiques thiazidiques. Or l'absence d'influence, c'est une influence qui favorise les autres molécules.

### **3-7. Quel est l'impact des cardiologues ?**

Dans le groupe « au moins un diurétique », les correspondants cardiologues sont cités dans 70,75% versus 68,36% pour le groupe « autres molécules » ( $p=0,71$ ).

Comme nous l'avons vu plus haut, le cardiologue représente une source d'information importante pour le MG. Cependant, il n'y a aucun impact des correspondants cardiologues dans le choix de la prescription « au moins un diurétique » pour les généralistes du Val d'Oise, ni sur la prescription des autres classes d'antihypertenseurs.

Par ailleurs un médecin généraliste précise sur son questionnaire qu'il semble fâcheux de douter du correspondant cardiologue. Cependant, au sein des MG qui ont le correspondant cardiologue comme source d'information, 28,03% pensent que l'avis du cardiologue ne changera pas leur traitement de départ. Probablement parce qu'ils ont acquis une certaine

expérience au travers de leur patient mais aussi peut-être parce qu'ils n'ont pas les mêmes convictions et avis que leurs collègues cardiologues.

Il n'est pas question de remettre en question la personne en tant que cardiologue, simplement d'avoir conscience des influences qui peuvent eux aussi les mener.

Par exemple, le Pr Norman M. Kaplan, professeur de médecine interne à l'University of Texas Southwestern Medical Center, comme nous l'avons vu plus haut à de nombreux liens d'intérêts. Or, il a participé à la 3<sup>ième</sup>, 4<sup>ième</sup>, 5<sup>ième</sup> et 6<sup>ième</sup> JNC on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. L'édition de ces recommandations peut donc avoir été influencée par les conflits d'intérêt des participants et notamment de ce dernier.

En conclusion, les prescriptions des médecins généralistes sont soumises à des influences et notamment par les industries pharmaceutiques.

La prescription de « au moins un diurétique » est influencée par la lecture de revue indépendante financièrement des industries pharmaceutiques (Prescrire), par une moindre lecture des revues dépendantes financièrement des industries pharmaceutiques (le Quotidien du médecin, Panorama) et par une moindre visite des visiteurs médicaux des industries pharmaceutiques.

La prescription de « au moins un sartan » est soumise aux mêmes influences mais dans le sens inverse. La prescription des sartans est largement influencée par les industries pharmaceutiques.

## **CONCLUSION**

L'HTA est un problème de santé publique dont la prévalence ne cesse d'augmenter. La prise en charge de l'HTA est nécessaire afin de diminuer la morbi-mortalité en lien avec elle.

Selon les données validées de la science, la classe médicamenteuse ayant démontré le meilleur bénéfice-risque dans la prise en charge de l'HTA essentielle est celle des diurétiques thiazidiques. Il s'agit également de la classe la plus anciennement mise sur le marché, la moins coûteuse, et la moins promue par l'industrie pharmaceutique.

Cette étude qui vise à connaître les pratiques des médecins généralistes du Val d'Oise dans la prise en charge de l'HTA essentielle de l'adulte montre que la molécule la plus prescrite est le sartan ou ARAI. On peut donc constater que les pratiques des médecins généralistes ne sont pas en adéquation avec les données validées de la science.

Bien que les médecins souhaitent faire du mieux, ils sont soumis à des influences, notamment des industries pharmaceutiques, qu'ils sous-estiment, comme nous avons pu le constater dans notre étude. Pour rappel, 90% de la formation des MG est financée par les industries pharmaceutiques.

Comment ne pas subir cette influence ?

« Nous sommes tous porteurs de conflits d'intérêts et ils ne se limitent pas au domaine financier. Il faut apprendre à être vigilant et à ne pas chercher à les éviter à tout prix car c'est irréaliste. Mais plutôt les faire apparaître au grand jour. Il faut aussi apprendre à séparer l'opinion de l'expert des données actuelles de la science, le poids d'une recommandation du niveau d'une preuve. En la matière, transparence, raison garder et bon sens sont les maîtres mots ». Pr Jean-Pierre Boissel

Bien que les pouvoirs publics, les autorités sanitaires ... parlent de transparence, cela ne suffit pas. Même dans la situation où la déclaration des liens d'intérêts serait mieux appliquée, cela ne changerai rien au contenu de l'information médicale. La DPLI ne fait que donner accès au lecteur à des données lui permettant de garder un esprit critique par rapport à l'information véhiculée. Elle n'empêche en aucun cas l'influence que peut exercer les industries pharmaceutiques sur la pratique du médecin.

Le premier moyen de ne pas subir l'influence d'une information biaisée par les industries pharmaceutiques, est de prendre conscience que nous sommes tous influençables. Par exemple, les petits cadeaux influencent inconsciemment et ce d'autant plus qu'ils sont petits et qu'on pense en être détaché (170).

Le second moyen serait de former les médecins à avoir un esprit critique.

L'examen classant national qui valide le 2ème cycle des études médicales, comporte une épreuve de lecture critique d'un article original. L'objectif de cette épreuve est l'incitation à lire de façon critique et à analyser le contenu d'un article. Il s'agit d'un exercice d'autoformation actuelle et future.

Enfin, le troisième moyen est de favoriser la création d'une information libre et indépendante de l'industrie pharmaceutique. Seule l'indépendance financière de la formation des étudiants en médecine et de tout futur professionnel de santé ainsi que la formation médicale continue des médecins peut être le garant d'une information crédible et d'une pratique appropriée au service de la santé des patients.

# **ANNEXES**

## Annexe n°1 : Outils pour la lecture critique d'article.

### **Les dix commandements**

**Jean-François BERGMANN**

- 1- Essai contrôlé.
- 2- Etude randomisée.
- 3- Etude en double aveugle.
- 4- Calcul du nombre de sujets nécessaires.
- 5- Population d'inclusion claire.
- 6- Critère principal d'évaluation unique.
- 7- Analyse en intention de traiter.
- 8- Analyse du critère principal en fin d'étude sur l'ensemble de la population incluse.
- 9- Différence statistiquement significative.
- 10- Différence cliniquement signifiante.

La décision que l'on prendra à la fin de lecture d'un essai tiendra compte du niveau de preuve :

<b>Niveau 1</b>	<b>Revue systématique et méta-analyse.</b>
<b>Niveau 2</b>	<b>Grands essais comparatifs randomisés avec résultats indiscutables.</b> <i>La limite inférieure de l'intervalle de confiance de la différence entre 2 traitements dépasse la différence cliniquement significative (<b>clinically significant effect</b>).</i>
<b>Niveau 3</b>	<b>Petits essais comparatifs randomisés et/ou résultats incertains.</b> <i>La limite inférieure de l'intervalle de confiance de la différence n'atteint pas la différence cliniquement significative (mais la différence observée atteint ou dépasse cette différence cliniquement significative).</i>
<b>Niveau 4</b>	<b>Essais comparatifs non randomisés avec groupe témoin : cohorte.</b>
<b>Niveau 5</b>	<b>Essais comparatifs non randomisés avec groupe témoin historique : cas-témoin.</b>
<b>Niveau 6</b>	<b>Toute étude non comparative, série de patients, toute étude fortement biaisée, enquête transversale, cas clinique.</b>

**Lire un article médical. Comment analyser les résultats d'un essai thérapeutique**

## **Thèse de médecine générale.**

Chère Confrère, Chère Consoeur,

J'ai fini mes études de médecine et je souhaite exercer la médecine générale à la campagne.

Dans l'objectif d'obtenir mon doctorat, je réalise une thèse de Médecine Générale qui cherche à connaître les habitudes de prescription dans l'HTA essentielle de l'adulte.

Si vous pouviez accorder quelques minutes de votre précieux temps pour répondre à ce questionnaire anonyme, je vous en serais très reconnaissante. Par ailleurs, si le sujet vous intéresse et que vous souhaitez recevoir les résultats et conclusions de ma thèse, vous pouvez me laisser votre adresse de courriel.

En vous remerciant par avance.

Charlotte Freisz

### **\*Obligatoire**

**1. Etes-vous une femme ou un homme ? \***

- Femme
- Homme

**2. Quel âge avez-vous ? \***

**3. En quelle année vous-êtes vous installé ? \***

**4. Quelle(s) classe(s) thérapeutique(s) prescrivez-vous le plus souvent en première intention dans la prise en charge de l'HTA essentielle ? \***

- Bétabloquant
- Diurétique
- IEC
- Inhibiteur calcique

Sartans

Autre :

**Pour quelle(s) raison(s) ? \***

**5. Initiez-vous le traitement de cette HTA essentielle à chaque fois ? \***

Oui

Non

**Si non, pourquoi ?**

**6. Connaissez-vous l'étude ALLHAT ? \***

Oui

Non

**7. Quelles sont vos principales sources d'informations ? \***

Internet

Revues médicales

Congrès médicaux

FMC conventionnelles (séminaires OGC ...)

Recommandations médicales de la HAS

Visiteurs médicaux des industries pharmaceutiques

Délégués médicaux de l'assurance maladie

Correspondant cardiologue

Autre :

**Si vous avez répondu Internet, merci de précisez quels sites vous consultez.**

**Si vous avez répondu Revues médicales, merci de précisez lesquelles.**

**Si vous avez répondu Visiteurs médicaux des industries pharmaceutiques, merci d'indiquer la fréquence des visites.**

moins de une fois par mois

de une à trois fois par mois

une fois par semaine

plus de une fois par semaine

**Si vous avez répondu correspondant cardiologue, pensez-vous que cela modifie votre traitement de départ ?**

- Oui
- Non

**8. Etes-vous adhérent à une société savante ou association liée à la santé? \***

- Oui
- Non

**Si oui, lesquelles ?**

**Si vous souhaitez recevoir les résultats et conclusion de ma thèse, vous pouvez me laisser votre adresse de courriel.**

## Annexe n°3 : Rapport d'analyse statistique de l'étude.

**Septembre 2010**

DBIM Saint Louis

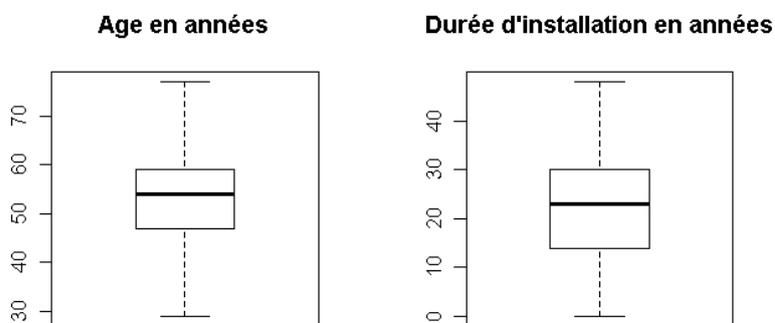
Cécile Mignot [cecile.mignot@gmail.com](mailto:cecile.mignot@gmail.com) – Matthieu Resche-Rigon [matthieu.resche-rigon@paris7.jussieu.fr](mailto:matthieu.resche-rigon@paris7.jussieu.fr)

### Résultats

- **Descriptif**

N = 381

	N	médiane [q1-q3] (min-max)
	381	
Age (en année)	370	54 [47.25;59] (29;77)
Durée d'installation (en année)	373	23 [14;30] (0;48)



	Valeurs	N	Statistiques
		381	
sexe	Femme	106	27.89 %
	Homme	274	72.11 %
	NA	1	
Traitement 1ere intention (au moins un des traitements)	Bétabloquant	57	14.96 %
	Diurétique	106	27.82 %
	IEC	167	43.83 %
	Inhibiteur calcique	113	29.66 %
	Sartans	223	58.53 %
	Autre	4	1.05 %

Raison du traitement		381	
Age	oui	27	7.28 %
	NA	10	
Comorbidités/CI	oui	18	4.85 %
	NA	10	
Cout	oui	19	5.12 %
	NA	10	
Possibilité d'association	oui	14	3.77 %
	NA	10	
Pas de surveillance	oui	14	3.77 %
	NA	10	
Sécurité d'emploi	oui	51	13.75 %
	NA	10	
Absence de bilan	oui	14	3.77 %
	NA	10	
Protection CV	oui	23	6.2 %
	NA	10	
Habitude	oui	16	4.31 %
	NA	10	
Recommandations HAS	oui	25	6.74 %
	NA	10	
Recul/Etudes	oui	14	3.77 %
	NA	10	
Efficacité	oui	190	51.21 %
	NA	10	
Tolérance/effets secondaires	oui	205	55.26 %
	NA	10	
Autre	oui	39	10.51 %
	NA	10	
		381	
Traitement systématique	Non	130	34.21 %
	Oui	250	65.79 %
	NA	1	
Age	oui	10	7.81 %
	NA	253	
Déjà initié	oui	4	3.12 %
	NA	253	
Gravité de l'HTA	oui	21	16.41 %
	NA	253	
HolterTA/MAPA	oui	27	21.09 %
	NA	253	
Avis cardio	oui	96	75%
	NA	253	
Autre raison	oui	16	12.5 %
	NA	253	
		381	
ALLHAT	Non	297	79.41 %
	Oui	77	20.59 %

	NA	7	
Sources d'information	Internet	102	26.77 %
	Revue médicale	323	84.78 %
	Congrès médicaux	75	19.69 %
	FMC	190	49.87 %
	HAS	207	54.33 %
	VM des Industries pharmaceutiques	208	54.59 %
	Délégués de l'AM	64	16.8 %
	Correspondants cardiologues	263	69.03 %
Sites Internet		381	
Revue médicale en ligne	oui	3	3.03 %
	NA	282	
CisMef	oui	9	9.09 %
	NA	282	
Esculape	oui	8	8.08 %
	NA	282	
AFSSAPS	oui	7	7.07 %
	NA	282	
Google	oui	5	5.05 %
	NA	282	
Wikipédia	oui	3	3.03 %
	NA	282	
HAS	oui	17	17.17 %
	NA	282	
Sites universitaires	oui	10	10.1 %
	NA	282	
Pratis	oui	15	15.15 %
	NA	282	
Univadis	oui	20	20.2 %
	NA	282	
Pas de particulier	oui	5	5.05 %
	NA	282	
Autre	oui	32	32.32 %
	NA	282	
Revue médicale		381	
Exercer	oui	4	1.25 %
	NA	61	
Preuves et pratiques	oui	9	2.81 %
	NA	61	
Impact médecin	oui	55	17.19 %
	NA	61	
Concours médical	oui	46	14.37 %
	NA	61	
Panorama	oui	65	20.31 %
	NA	61	
Le généraliste	oui	74	23.12 %
	NA	61	

Revue du praticien	oui	93	29.06 %
	NA	61	
Quotidien du médecin	oui	163	50.94 %
	NA	61	
Prescrire	oui	124	38.75 %
	NA	61	
Autre	oui	9	2.81 %
	NA	61	
Industries pharmaceutiques		381	
VM	de une a trois fois par mois	30	13.95 %
	moins de une fois par mois	37	17.21 %
	plus de une fois par semaine	114	53.02 %
	une fois par semaine	34	15.81 %
	NA	166	
Cardiologue	Non	74	28.03 %
	Oui	190	71.97 %
	NA	117	
Société	Non	275	72.18 %
	Oui	106	27.82 %

À noter :

- Autres classes thérapeutiques données en 1<sup>ère</sup> intention

<b>Autre ttt hypertenseur</b>	<b>n</b>
Antiaii	1
Association	1
Aucune particuliere.	1
Variable suivant le patient	1

- Autres raisons du choix du traitement en 1<sup>ère</sup> intention

<b>Autre raison</b>	<b>n</b>
1/ Pour moi, anti-HTA de référence	
2/ CAPI, ou il faut privilégier les IEC et génériques / sartans	1
Augmentation de la natriurese	1
Baisse TA et chute de fréquence cardiaque	1
Bénéfice risque	1
Ce que disent les chefs, à la mode, marche bien	1
Classe que je connais le mieux	1
Commodite	1
Commodité	
population jeune	1
Conseils dietetiques + repos et debut de traitement progressif	1
Consensus therapeutique	1
Correction d'une surcharge sodique quasi constante dans hta	1

decision initiale de ttt adapte en fonction du patient associe a des conseils hd (perte de poids, diminution de la consommation en sel, sport...)	1
Diuretique thiazidique: meilleure balance bénéfice-risque	1
En fait cela varie en fonction des pathologies associées : IEC pb diabete, ICa arterite ou angor de meme pour les BB	1
En règle generale le mieux adaptee	1
Ils sont plus faciles à manier, mieux supportés que les autres (sauf parfois toux pour les IEC)	1
Implication du SRA dans l'hta	1
Je prescriis esidrex, apparenté thiazidique (il n'y a pas en France de thiazidiques seuls commercialisés, classe thérapeutique ayant montré le meilleur rapport bénéfice/risque)	1
Les ICa ne modifient aucun contrôle biologique	1
Mes correspondants cardiologues le font et je veux eviter les toux	1
Moins de precautions en fonction des FDR	1
Nombreux patients diabetiques, dyslipidemiques.	1
Non repondu	7
Parce qu'il s'agit des traitements à la fois de niveau de preuve le plus eleve, en particulier pour les diuretiques, les plus surs, et les moins chers	1
Permet de ne pas avoir besoin d'un aval d'ECG Sartans en seconde intention	1
Peu de CI Peu de modification biologique	1
Produits doux pour HTA moderee ou variation de TA ... si HTA +++ : sartans + diuretique (fludex car vasodilatateur peripherique également)	1
Sans raison	1
Selon le contexte clinique	1
Selon le terrain du patient, si tachycarde plutôt beta-bloquant ...	1
Simplificite	1
Traitement le plus souvent adapté et protecteur	1
Vaste debat! puis-je suggerer la lecture de la \revue prescrire\", n°253 datant de 2004, article ancien certes, mais les avancées dans le domaine pharmaceutique se font rares ces dernieres annees. betabloquant et diuretique : en prevention"	1

- Autres raisons de la non-initiation du traitement en 1<sup>ère</sup> intention

<b>Autre</b>	<b>n</b>
Contrôle à plusieurs reprises de la ta avant d'instituer un traitement a vie.	1
Dépend du terrain, le choix du traitement dependant des FDRCV et du risque vasculaire global	1
Fonction de l'importance de l'HTA	1
Il est plus exact de dire souvent	1
Il m'arrive de vouloir surveiller dans un premier temps cette HTA dans le temps quand elle n'est pas trop importante et bien supportee.	1
Je verifie avant de prescrire si les troubles vu ne sont pas important.	1
Le traitement peut etre une correction des mauvaises habitudes dietetiques ou la pratique d'un exercice physique, voire si possible une perte de poids	1
Non repondu	1

Parfois sartans car peu d'effets indésirables	1
Pas à chaque fois	1
Question ambiguë. Certaines fois, c'est le spe. (et quelquefois il prescrit d'emblé des sartans, que je ne fais pas expresse d'arrêter pour ne pas perturber le patient ....	1
Sauf beta-bloquant, ECG préalable	1
Selon profil du patient	1
Si pathologie rythmique associée ou lésion vasculaire	1
Tout dépend des chiffres et des gains potentiels espérés par tt non médicamenteux	1

- Autres sites Internet

<b>Autres sites Internet</b>	<b>n</b>
Abonnement avec accès direct mais ne se souvient plus.	1
Ce qui est envoyé par les logiciels sur les adresses	1
Doctissimo	1
Docvadis	1
Egora	2
Impact santé	1
Jim le généraliste	1
Moteurs de recherche	1
Non précise	3
pour la fmc, je choisirais plutôt une formule podcast (radio ifm par ex.) pour les questions pointues les sites universitaires mais il est plus simple de poser directement la question à un interlocuteur (ou plusieurs si besoin) compétent.	1
Pubmed	
The cochrane database	
highwire	1
Radio ifm	1
Recherche guidée par les mots clés	1
Search medica	2
SF cardio	1
Site généraliste	1
Site médicale	1
Sites des laboratoires	1
Theheart.org egora	1
Tous sites	3
Très peu	1

- Autres revues

<b>Autres revues</b>	<b>n</b>
Celle que je reçois gratuitement chaque jour (ou presque) depuis mon installation	1
Divers	1
Non précise	6
The New England Journal of Medicine JAMA American journal of medicine revue de médecine interne	1

○ **Comparaison du groupe « au moins un diurétique » vs « pas de diurétique » en 1ere intention**

	Valeurs	Au moins 1 diurétique		Autres	
		N	médiane [q1-q3] (min-max)	N	médiane [q1-q3] (min-m
Age (en année)		104	56 [49.75;61] (31;72)	266	53 [46;58] (29;77)
Durée d'installation (en année)		105	25 [18;31] (0;42)	268	22 [12.75;29] (0;48)
		N	%	N	%
Sexe	Femme	25	23.58 %	81	29.56 %
	Homme	81	76.42 %	193	70.44 %
	NA	0		1	
Raison du traitement		106		275	
Age	oui	13	12.62 %	14	5.22 %
	NA	3		7	
Comorbidités/CI	oui	8	7.77 %	10	3.73 %
	NA	3		7	
Cout	oui	8	7.77 %	11	4.1 %
	NA	3		7	
Possibilité d'association	oui	4	3.88 %	10	3.73 %
	NA	3		7	
Pas de surveillance	oui	0	0%	14	5.22 %
	NA	3		7	
Sécurité d'emploi	oui	7	6.8 %	44	16.42 %
	NA	3		7	
Absence de bilan	oui	5	4.85 %	9	3.36 %
	NA	3		7	
Protection CV	oui	3	2.91 %	20	7.46 %
	NA	3		7	
Habitude	oui	5	4.85 %	11	4.1 %
	NA	3		7	
Recommandations HAS	oui	11	10.68 %	14	5.22 %
	NA	3		7	
Recul/Etudes	oui	5	4.85 %	9	3.36 %
	NA	3		7	
Efficacité	oui	50	48.54 %	140	52.24 %
	NA	3		7	
Tolérance/effets secondaires	oui	45	43.69 %	160	59.7 %
	NA	3		7	
Autre	oui	16	15.53 %	23	8.58 %
	NA	3		7	
Traitement systématique	Non	38	35.85 %	92	33.58 %
	Oui	68	64.15 %	182	66.42 %
	NA	0		1	
Age	oui	1	2.63 %	9	10%
	NA	68		185	
Déjà initié	oui	3	7.89 %	1	1.11 %
	NA	68		185	

Gravité de l'HTA	oui	6	15.79 %	15	16.67 %
	NA	68		185	
HolterTA/MAPA	oui	3	7.89 %	24	26.67 %
	NA	68		185	
Avis cardio	oui	27	71.05 %	69	76.67 %
	NA	68		185	
Autre raison	oui	7	18.42 %	9	10%
	NA	68		185	
		106		275	
ALLHAT	Non	75	72.82 %	222	81.92 %
	Oui	28	27.18 %	49	18.08 %
	NA	3		4	
Sources d'information	Internet	38	35.85 %	64	23.27 %
	revues médicales	90	84.91 %	233	84.73 %
	Congrès médicaux	18	16.98 %	57	20.73 %
	FMC	52	49.06 %	138	50.18 %
	HAS	62	58.49 %	145	52.73 %
	Industries pharmaceutiques	39	36.79 %	169	61.45 %
	Délégués de l'AM	13	12.26 %	51	18.55 %
	Correspondants cardiologues	75	70.75 %	188	68.36 %
Sites Internet		106		275	
Revue médicale en ligne	oui	0	0%	3	4.84 %
	NA	69		213	
CisMef	oui	5	13.51 %	4	6.45 %
	NA	69		213	
Esculape	oui	5	13.51 %	3	4.84 %
	NA	69		213	
AFSSAPS	oui	4	10.81 %	3	4.84 %
	NA	69		213	
Google	oui	2	5.41 %	3	4.84 %
	NA	69		213	
Wikipédia	oui	2	5.41 %	1	1.61 %
	NA	69		213	
HAS	oui	9	24.32 %	8	12.9 %
	NA	69		213	
Sites universitaires	oui	3	8.11 %	7	11.29 %
	NA	69		213	
Pratis	oui	5	13.51 %	10	16.13 %
	NA	69		213	
Univadis	oui	4	10.81 %	16	25.81 %
	NA	69		213	
Pas de particulier	oui	1	2.7 %	4	6.45 %
	NA	69		213	
Autre	oui	10	27.03 %	22	35.48 %
	NA	69		213	
Revue médicale		106		275	
Exercer	oui	3	3.37 %	1	0.43 %
	NA	17		44	
Preuves et pratiques	oui	1	1.12 %	8	3.46 %
	NA	17		44	
Impact médecin	oui	15	16.85 %	40	17.32 %
	NA	17		44	

Concours médical	oui	11	12.36 %	35	15.15 %
	NA	17		44	
Panorama	oui	11	12.36 %	54	23.38 %
	NA	17		44	
Le généraliste	oui	26	29.21 %	48	20.78 %
	NA	17		44	
Revue du praticien	oui	23	25.84 %	70	30.3 %
	NA	17		44	
Quotidien du médecin	oui	35	39.33 %	128	55.41 %
	NA	17		44	
Prescrire	oui	50	56.18 %	74	32.03 %
	NA	17		44	
Autre	oui	1	1.12 %	8	3.46 %
	NA	17		44	
Industries pharmaceutiques		106		275	
VM	de une a trois fois par mois	4	9.09 %	26	15.2 %
	moins de une fois par mois	11	25%	26	15.2 %
	plus de une fois par semaine	19	43.18 %	95	55.56 %
	une fois par semaine	10	22.73 %	24	14.04 %
	NA	62		104	
Cardiologue	Non	19	25.68 %	55	28.95 %
	Oui	55	74.32 %	135	71.05 %
	NA	32		85	
Société	Non	72	67.92 %	203	73.82 %
	Oui	34	32.08 %	72	26.18 %

## BIBLIOGRAPHIE :

- (1) Institut de veille sanitaire. Numéro thématique-Surveillance épidémiologique des causes de décès en France. *BEH* (en ligne) 18 Septembre 2007 (consulté le 13 août 2010). Disponible sur <[http://www.invs.sante.fr/beh/2007/35\\_36/beh\\_35\\_36\\_2007.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2007/35_36/beh_35_36_2007.pdf)>
- (2) Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, (et al.). Global Burden of hypertension : analysis of worldwide data. *The Lancet* (en ligne) 15 janvier 2005, Vol. 365, No 9455, 217-23 (consulté le 20 avril 2010). Disponible sur <[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)>
- (3) World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group, 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of Hypertension* 2003, vol.21, n°11, p 1983-1992.
- (4) Organisation mondiale de la Santé. Rapport SurF 1, Surveillance des Facteurs de risque liés aux maladies non transmissibles : Etat actuel des données mondiales. *OMS* (en ligne) 2003 (consulté le 20 septembre 2010). Disponible sur « [whqlibdoc.who.int/publications/2003/9242580309.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9242580309.pdf) »
- (5) Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, (et al.). Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. *Stroke* 1992, Vol. 23, p 1551-1555
- (6) Pharmacritique. La réévaluation d'ALLHAT comparé à d'autres essais cliniques confirme les bénéfices des diurétiques thiazidiques dans l'hypertension. *Pharmacritique* (en ligne) 28 mai 2009 (consulté le 06 septembre 2010). Disponible sur « [pharmacritique.20minutes-blogs.fr/.../la-reevaluation-d-allhat-compare-a-d-autres-essais-cliniques.html](http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/.../la-reevaluation-d-allhat-compare-a-d-autres-essais-cliniques.html) »
- (7) Service des recommandations professionnelles. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005. Argumentaire. Haute Autorité de Santé : *HAS* (en ligne) Juillet 2005 (consulté le 10 février 2010). Disponible sur <[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)>
- (8) Caisse Nationale de l'Assurance Maladie. Hypertension artérielle et facteurs de risques associés. *Points de repère* n° 10, Octobre 2007.
- (9) Jocelyn F. Inamo, Nathalie Ozier-Lafontaine, Thierry Lang. Épidémiologie de l'hypertension artérielle en France. *La Revue du Praticien* vol. 60 (en ligne) 20 mai 2010 (consulté le 13 août 2010). Disponible sur <[www.larevuedupraticien.fr](http://www.larevuedupraticien.fr)>
- (10) Institut de veille sanitaire. Numéro thématique-Surveillance de l'hypertension artérielle en France. Niveau tensionnel moyen et prévalence de l'hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *BEH*, 16 Décembre 2008, n°49-50.

(11) Comité Français de lutte contre l'HTA (CFLHTA), TNS Healthcare. French League Against Hypertension Survey 2009 : FLAHS 2009. Les chiffres de l'hypertension, L'âge des artères, Les traitements de l'HTA. Rapport d'étude. Juillet 2009 (consulté le 15 juillet 2010). Disponible sur « [comitehta.org/index.php?option=com\\_docman&task=doc...gid...](http://comitehta.org/index.php?option=com_docman&task=doc...gid...) »

(12) National Heart Lung and Blood Institute. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7 Express. *NHLBI* (en ligne) Décembre 2003 (consulté le 29 avril 2010) Disponible sur <[www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/express.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension/express.pdf)>

(13) François Gueyffier. Prise en charge de l'hypertension artérielle en médecine générale (n° 1). *Médecine*, Mars 2006. p 118-122

(14) Prescrire Rédaction. Hypertension artérielle de l'adulte. Des repères pour réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. *La Revue Prescrire*, Septembre 2004/TOME 24 N°253 p 601-611.

(15) Prescrire Rédaction. Quel référentielle pour l'hypertension artérielle ? *La Revue Prescrire*, Mai 2005/TOME 25 N°261 p 394-396.

(16) Dr. S. Benkhedda. Les nouvelles recommandations de l'OMS Société internationale de l'HTA (1999) critiques et controverses. *Médecine du Maghreb*, 2001, n°92, p 41-42

(17) François Gueyffier. HTA : Quelle est la cible raisonnable ? *Médecine*, Juin 2006. p 258-260

(18) The ACCORD study group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *NEJM* 14 mars 2010 ; Vol. 362(17), p 1575-1585.

(19) Michael J. Bloch, MD; Jan N. Basile, MD, Is There Accord in ACCORD? Lower Blood Pressure Targets in Type 2 Diabetes Does Not Lead to Fewer Cardiovascular Events Except for Reductions in Stroke. *The Journal of Clinical Hypertension*. Juillet 2010, vol. 12, n°7, p 472-477.

(20) Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, (et al.) : Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2002, Vol. 287(8), p 1003-1010. (PubMed ID Number: 11866648: Free Full Text).

(21) Groupe de travail pour la prise en charge de l'hypertension de la Société européenne d'hypertension (ESH) et de la Société européenne de cardiologie (ESC). Recommandations ESH 2007 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Cardio-sfc* (en ligne) 2007 (consulté le 11 avril 2010). Disponible sur « [www.cardio-sfc.org/recommandations/europeennes](http://www.cardio-sfc.org/recommandations/europeennes) »

(22) Service des Recommandations et Références Professionnelles. Service d'Évaluation Économique. Prise en charge des patients adultes atteints d'Hypertension artérielle essentielle. Recommandations cliniques et données économiques. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé : ANAES (en ligne) Avril 2000 (consulté le 12 janvier 2010). Disponible sur <<http://www.anaes.fr>>

- (23) The U.S. Preventive Services Task Force, Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, Maryland. Screening for High Blood Pressure: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *U.S. Preventive Services Task Force* (en ligne) 2007 (consulté le 22 septembre 2010). Disponible sur <http://www.USPreventiveServicesTaskForce.org>.
- (24) Bobrie Ç Chatellier G; Genes N, (et al.). Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure selfmeasurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004 Mar 17, Vol. 291 (11), p 1342-1349.
- (25) Staessen J, Hond ED, Celis H, (et al.). Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004, Vol. 291(8), p 955-964.
- (26) Rickerby J. The role of home blood pressure measurement in managing hypertension: an evidence-based. *J Hum Hypertens* 2002, Vol. 16(7), p 469-472.
- (27) Prescrire Rédaction. Enregistrement ambulatoire de la pression artérielle. *La Revue Prescrire*, Septembre 2010/TOME 30 N°318 p 276-279.
- (28) Schrader J et coll. Practice vs ambulatory blood pressure measurement under treatment with ramipril (PLUR study) : a randomised, prospective long-term study to evaluate the benefits of ABPM in patients on antihypertensive treatment. *J.Hum. Hypertens* 2000, Vol. 14(7) p 435-440.
- (29) Lennart Hansson, Alberto Zanchetti, S George Carruthers, (et al.) for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet* (en ligne) 13 juin 1998, vol.351. (consulté le 13 avril 2010). Disponible sur [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com).
- (30) De Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, (et al.). Socioeconomic inequalities in hypertension prevalence and care: the IHPAF Study. *Hypertension* 2002, Vol. 39(6) p 1119-1125.
- (31) Björn Dahlöf, Richard B Devereux, Sverre E Kjeldsen, (et al.). Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *The Lancet* (en ligne) Mars 2002 (consulté le 22 juillet 2010). Disponible sur [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com).
- (32) Giuseppe Mancía, Stéphane Laurent, Enrico Agabiti-Rosei, (et al.). Groupe de travail de l'ESH. Réévaluation des recommandations européennes pour la prise en charge de l'hypertension artérielle. *Cardio-sfc* (en ligne) mardi 26 janvier 2010 (consulté le 11 août 2010). Disponible sur « [www.cardio-sfc.org/recommandations/europeennes](http://www.cardio-sfc.org/recommandations/europeennes) »
- (33) Jan A Staessen, Robert Fagard, Lutgarde Thijs, (et al.). Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic

hypertension. (Syst-Eur). *The Lancet* (en ligne) 13 septembre 1997, vol. 350 (consulté le 20 avril 2010). Disponible sur <[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com).>

(34) François Gueyffier. Prise en charge de l'hypertension artérielle en médecine générale (n° 2). *Médecine*, Avril 2006. p 163-167

(35) Jose Agustin Arguedas, Marco I Perez, James M Wright. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (en ligne) 2009 (consulté le 02 mars 2010). Disponible sur <[www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com).>

(36) Boissel JP, Gueyffier F, Boutitie F, (et al.). Apparent effect on blood pressure is only partly responsible for the risk reduction due to antihypertensive treatments. *Fundam Clin Pharmacol* (en ligne) 2005 (consulté le 15 Août 2010). Disponible sur <[www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).>

(37) Direction générale de la santé. Hypertension artérielle. Paris: DGS/GTND0 2003. Mise à jour le 10/06/2003.

(38) Williams B, Poulter NR, Brown MJ, (et al.). British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004, Vol. 328, p 634-40.

(39) Boutitie F, Gueyffier F, Pocock SJ, Boissel JP. Analysis of change of the treatment effect over time in the framework of a meta-analysis. *Stat Med*. 1998, Vol. 17, p 2883-903.

(40) Inserm. HTA : le difficile respect des recommandations de l'HAS en médecine de ville. *La lettre Inserm des Médecins généralistes* (en ligne) Octobre 2009 (consulté le 11 août 2010). Disponible sur «[www.inserm.fr](http://www.inserm.fr) ».

(41) URCAM Ile de France. Tableau de bord I.E.C-sartans, Régime Général (hors slm) Résultats à fin Octobre 2009. *URCAMIF* (en ligne) 2009 (consulté le 01 janvier 2010). Disponible sur <[www.urcamif.assurance-maladie.fr](http://www.urcamif.assurance-maladie.fr).>

(42) HAS. Bon usage des médicaments. Les inhibiteurs du système rénine-angiotensine dans l'HTA essentielle non compliquée. Comment choisir entre IEC et sartans ? *HAS* (en ligne) Octobre 2008 (consulté le 15 juin 2010). Disponible sur <[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).>

(43) Pesty François. Malgré les génériques et les baisses de prix, la sécu n'aura jamais autant dépensé pour le médicament qu'en 2008 ! Notre feuilleton continue, avec cette semaine le plus bel exemple de la démission de l'État devant les intérêts du lobby pharmaceutique : l'évolution de la prescription des antihypertenseurs IEC et sartans entre 2001 et 2008 ! *Institut PUPPEM* (en ligne) 30 octobre 2009 (consulté le 30 octobre 2009). Disponible sur <[www.puppem.com](http://www.puppem.com).>

(44) Funck-Brentano Christian, Rosenheim Michel et Uzan Serge. La pensée critique en médecine, une nécessité. *Le Monde* le 09.03.07

(45) Henry Patrick. Lecture critique des grands essais cliniques et des publications en épidémiologie. *UFR Médecine Paris 7* (en ligne) 2006 (consulté le 09 février 2010) Disponible sur <<http://dmg.medecine.univ-paris7.fr/courspoly.htm>.>

- (46) Professeur Hervé Allain. Recherche clinique. *Université de Rennes1-Faculté de médecine* (en ligne) Mis à jour le 3 décembre 1998 (consulté le 09 février 2010). Disponible sur <[http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/recherche\\_clinique.htm](http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmaco/recherche_clinique.htm)>
- (47) Taieb S., Vennin P., Carpentier. Première partie : décider, sur quelle « évidence » ? *Médecine* (en ligne) 2005 (consulté le 09 juin 2009). Disponible sur <[www.jle.com](http://www.jle.com)>
- (48) Mounier N. Méthodologie des essais thérapeutiques. *UFR Médecine Paris 7* (en ligne). 2006 (consulté le 09 février 2010) Disponible sur <<http://dmg.medecine.univ-paris7.fr/courspoly.htm>>
- (49) Chassany Olivier et Bergmann Jean-François. Lire un article médical. Comment analyser les résultats d'un essai thérapeutique. *UFR Médecine Paris 7* (en ligne) 2006 (consulté le 09 février 2010) Disponible sur <<http://dmg.medecine.univ-paris7.fr/courspoly.htm>>
- (50) Montastruc Jean-Louis. À propos des critères de jugement "combinés". *Esculape* (en ligne) (consulté le 10 septembre 2010). Disponible sur <[www.esculape.com](http://www.esculape.com)>
- (51) Effects of on an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *The New England Journal of Medicine*. January 20, 2000, Vol. 342 n°3, p145-53.
- (52) MacMahon S., Neal B., Tzourio C., (et al.). Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6 105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *The Lancet*, 29 Septembre 2001, Vol. 358 n°9287, p 1033-41.
- (53) Fox K.M., Bertrand M., Ferrari R., (et al.). Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease : randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *The Lancet*, 6 Septembre 2003, Vol. 362 n°9386, p 782-88.
- (54) Yusuf S., Sleight P., Anderson C.,(et al.). Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *The New England Journal of Medicine*, April 10, 2008 Vol. 358 no. 15, p 1547-59.
- (55) Lennart Hansson, Lars H Lindholm, Leo Niskanen, (et al.). Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *The Lancet*, February 20, 1999, Vol. 353, p 611-16.
- (56) Black Henry R., Elliott William J., Grandits Gregory, (et al.). Principal Results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA*. 2003, Vol. 289(16), p 2073-2082.
- (57) Medical research council working party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results (Papers and short reports). *BMJ* (en ligne) 13 juillet 1985 (consulté le 13 mai 2010). Disponible sur <[www.bmj.com](http://www.bmj.com)>

(58) Lennart Hansson, Lars H Lindholm, Tord Ekblom, Björn Dahlöf, (et al.). Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *The Lancet*, November 20, 1999, Vol. 354, p 1751-56.

(59) Lennart Hansson, Thomas Hedner, Per Lund-Johansen, (et al.). Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and  $\beta$ -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *The Lancet*, July 29, 2000, Vol. 356, p 359-65.

(60) Lindon M.H. Wing, Christopher M. Reid, Philip Ryan, (et al.). A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. *The New England Journal of Medicine*, February 13, 2003, Vol.348 n°7, p 583-92.

(61) Björn Dahlöf, Peter S. Sever, Neil R. Poulter, (et al.) Prévention des accidents cardiovasculaires grâce à un schéma antihypertenseur amlodipine plus ou moins bendrofluméthiazide, dans l'étude Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : étude multicentrique randomisée contrôlée. *The Lancet*, 10 Septembre 2005, Vol. 366 n°9489, p 895-906.

(62) collaborating group. Post-Stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J* 1995, Vol. 108 (ç), p 710-717

(63) Dahlof Bjorn, Lindholm Lars H., Hansson Lennart, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *The Lancet* (en ligne) 23 novembre 1991, Vol. 338 (consulté le 07 avril 2010). Disponible sur [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com).

(64) Ingmar Skoog, Hans Lithell, Lennart Hansson, (et al.). Effect of Baseline Cognitive Function and Antihypertensive Treatment on Cognitive and Cardiovascular Outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *The American Journal of Hypertension*, 2005, Vol. 18, p 1052-1059.

(65) Morris J Brown, Christopher R Palmer, Alain Castaigne, (et al.). Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *The Lancet*, July 29, 2000, Vol 356, p 366-72.

(66) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* (en ligne), 18 Decembre 2002, Vol 288 (consulté le 23 septembre 2008). Disponible sur [www.jama.com](http://www.jama.com).

(67) Congrès de l'American Heart Association-Dallas. HTA Nouvelles stratégies thérapeutiques. *Le généraliste*. Edition spéciale Congrès n°2353 . Vendredi 16 Décembre 2005.

- (68) Prescrire Rédaction. Médicaments antihypertenseurs : Diurétiques et bêtabloquants sont les mieux évalués. *La Revue Prescrire*, Avril 1999/TOME 19 N°194 p 288-296.
- (69) Gueyffier F. et coll. New méta-analysis of treatment trials of hypertension : improving the estimate of therapeutic benefit. *J Hum Hypertens*, 1996, 10, p 1-8.
- (70) Amery A. et De Schaepdryver A. Intérêt du traitement de l'hypertension artérielle du sujet âgé. *Thérapie* 1986, Vol. 41, p 473-480.
- (71) Coope John, Warrender Thomas S. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *The British Medical Journal*, 1 Novembre 1986, Vol. (293) p 1149-52.
- (72) The SHEP cooperative research group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) *JAMA*, 1991, Vol. 265 (24), p 3225-3264.
- (73) MRC Working party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults : principal results. *BMJ*, 15 février 1992, Vol.304 p 405-412.
- (74) The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the betablocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). *J Hypertens* 1985, Vol. 3 (4), p 379-92.
- (75) Wilhelmsen L. et coll. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men : main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987, Vol. 5 (5), p 561-572.
- (76) Rédaction Prescrire. Hypertension artérielle : Diurétique en première ligne. *La Revue Prescrire*, Avril 2003/TOME 23. N°238 p 299-301.
- (77) Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Protocol Revised April 2000 ALLHAT (en ligne) 2002 (consulté le 5 janvier 2010) Disponible sur <<http://allhat.sph.uth.tmc.edu/Forms/protocol.pdf>>
- (78) Susan Jeffrey. ALLHAT Investigators Report 10-Year Follow-up and Stand by Diuretics as First-Step Antihypertensive Treatment. *Medscape* (en ligne) 11 Novembre 2009. (consulté le 10 octobre 2010) Disponible sur <[www.medscape.com](http://www.medscape.com)>
- (79) Wright Jackson T., Probstfield Jeffrey L., Cushman William C., (et al.) ALLHAT findings revisited in the context of subsequent analyses, other trials, and méta-analyses. *Arch Intern Med*. 2009, Vol. 169(9) p 832-842.
- (80) Poncelet Pascal. Les diurétiques gardent toute leur actualité. Consensus Cardio pour le praticien (en ligne) Décembre 2009 (consulté le 10 octobre 2010) Disponible sur <[www.consensus-online.fr](http://www.consensus-online.fr)>
- (81) De Cort P. L'étude ALLHAT : les diurétiques en premier choix pour traiter l'hypertension artérielle. *Minerva* (en ligne) mai 2003, Vol. 2 (consulté le 15 octobre 2009) Disponible sur <[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)>

- (82) Cucherat Michel. Interprétation des essais cliniques pour la pratique médicale. Faculté de Médecine Lyon Laennec. Août 2009 (consulté le 14 septembre 2010) Disponible sur <[www.spc.univ-lyon1.fr/polycop](http://www.spc.univ-lyon1.fr/polycop)>
- (83) Correspondence. CAPP Trial. *The Lancet* (en ligne) 22 mai 1999, Vol. 353 (consulté le 07 avril 2010). Disponible sur <[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)>
- (84) Prescrire Rédaction. Inhibiteurs calciques. Des antihypertenseurs de troisième ligne. *La Revue Prescrire*, Mai 2001/TOME 21 N°217 p 372-375.
- (85) Belmin J., Vallée J.P. Les médicaments de l'hypertension artérielle du sujet âgé : la querelle des anciens et des modernes ! *La Presse Médicale*, Juin 2000. Vol 29, N° 21 p. 1177
- (86) Hoover T, Lippmann M, Grouzmann E, (et al.). *Clin Exp Allergy* Janvier 2010, Vol. 40(1) p 50-61.
- (87) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, (et al.). Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004, Vol. 363 (consulté le 07 avril 2010). Disponible sur <[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)>
- (88) John J.V. McMurray, Jan Ostergren, Karl Swedberg, (et al.). Effects of Candesartan in patient with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Added trial. *The Lancet*, 6 Septembre 2003, Vol. 362 n°9386, p 767-71.
- (89) Strauss M.H., Hall A.S. Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* (en ligne) 2006, Vol. 114 (consulté le 09 septembre 2010) Disponible sur <<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/114/8/838>>
- (90) Strauss M.H., Hall A.S. These drugs may increase myocardial infarction—and patients may need to be told. *BMJ* 2004;329:1248–9 : <http://www.bmj.com/cgi/reprint/329/7477/1248>
- (91) De Cort P. Valsartan versus amlodipine pour l'hypertension. *Minerva* (en ligne) janvier 2006, Vol. 5 (consulté le 15 avril 2010) Disponible sur <[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)>
- (92) Prescrire Rédaction. Sartans : excès de cancer ? *La Revue Prescrire*, 2010/TOME 30 N°323, p 673
- (93) Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, (et al). Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003, Vol. 21 p 2409-2417.
- (94) De Cort P. Traitement de l'hypertension chez les personnes âgées d'au moins 80 ans. *Minerva* (en ligne) novembre 2008, Vol. 7 (consulté le 15 octobre 2009) Disponible sur <[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)>
- (95) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, (et al). HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008, Vol. 358, p 1887-1898.

(96) Thierry Van Hees, Louise Mallet. Traitement de l'hypertension des patients de 80 ans et plus : résultats de l'étude HYVET *Pharmactuel*, Août-Septembre 2008, Vol. 41 N° 4.

(97) Jan A Staessen, Robert Fagard, Lutgarde Thijs, (et al.) Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension (Syst-Eur). *The Lancet* (en ligne) 22 mai 1999, Vol. 353 (consulté le 07 avril 2010). Disponible sur <[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com).>

(98) Estacio RO et coll. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998, Vol. 338 n°10, p 645-652.

(99) UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998, Vol. 317, p 713-719.

(100) Psaty B.M. and al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995. Vol.274, p 620-625.

(101) Lansheng and al., Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE), *Journal of Hypertension*, 1996, Vol. 14 (335), p 1107-14.

(102) Partouche. H, Aubert J.P., El Kaddi A. Hypertension artérielle. Que nous apportent les grands essais dans l'hypertension artérielle? une tentative de clarification. *Sftg Paris-Nord* (en ligne) Mai 1999 (consulté le 13 avril 2010) Disponible sur <[www.paris-nord-sftg.com](http://www.paris-nord-sftg.com).>

(103) Staessen J, Wang J, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction : a meta-analysis. *The Lancet* 2001, Vol. 358, p 1305-15.

(104) De Cort P. La diminution de la pression artérielle: le fondement de la réduction du risque cardiovasculaire. *Minerva* (en ligne) 2003 (consulté le 02 mars 2010) Disponible sur <[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be).>

(105) Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, (et al.). Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA*. 21 mai 2003, Vol. 289(19), p 2534-44.

(106) Prescrire Rédaction. HTA : Diurétique d'abord (suite) *La Revue Prescrire*, Septembre 2003/TOME 23 N°242, p 618.

(107) De Cort P. Les diurétiques restent le premier choix pour traiter l'hypertension artérielle non compliquée. *Minerva* (en ligne) mars 2004 (consulté le 02 mars 2010) Disponible sur <[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be).>

(108) Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, issue 3.

(109) De Cort P. Hypertension non compliquée : les thiazides à faible dose restent un premier choix. *Minerva* (en ligne) 27 mai 2010 (consulté le 04 novembre 2010) Disponible sur <[www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be).>

- (110) Wright JM, Lee CH, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: Does the evidence assist in choosing a first-line drug? *CMAJ* 1999. Vol. 161, p 25-32.
- (111) Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs : analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003, Vol. 326, p 1427-34
- (112) Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P, (et al.) Antihypertensive drugs in very old people : a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*. 6 march 1999. Vol 353.
- (113) Musini VM et coll. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. (Cochrane Review) 2009. *The Cochrane Library* John Wiley and Sons, Chichester 2009, issue 4 : 70 pages.
- (114) Prescrire Rédaction. Traiter l'hypertension artérielle des personnes âgés. *La Revue Prescrire*, Juillet 2010/TOME 30 N°321, p 530.
- (115) Montastruc J.L. Influence d'un financement industriel sur les conclusions des méta-analyses *BIP* (en ligne) 2008, Vol.15 (1), p 36 (consulté le 14 juillet 2010) Disponible sur <http://www.bip31.fr>.
- (116) Décret n°95-1000 du 6 septembre 1995 portant *Code de déontologie médicale*.
- (117) Article R. 4127-11, *Code de la Santé Publique*.
- (118) Rédaction Institut Droit et Santé (Paris V, Université René Descartes) pour sfhta.org. Journées d'HTA 2009 : les orateurs invités à déclarer leur conflits d'intérêt. Sfhta (en ligne) mardi 27 octobre 2009 (consulté le 13 juillet 2010). Disponible sur [http://www.sfhta.net/imprimer.php3?id\\_article=91](http://www.sfhta.net/imprimer.php3?id_article=91)
- (119) Chalmers J (et al.) WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*. 1999, Vol. 17. p 151-185
- (120) WHO. Directives OMS/ISH (1999) pour la prise en charge de l'hypertension. Objet : point de presse du 4 février 1999 à Londres, attribué à l'OMS. Communiqué *OMS* (en ligne) 4 février 1999 (consulté le 5 août 2010) Disponible sur « [www.who.int/inf-pr-1999/en/pr99-07.html](http://www.who.int/inf-pr-1999/en/pr99-07.html) ».
- (121) Programme Educatif Canadien sur l'Hypertension. Recommandations 2009 du PECH pour la prise en charge de l'hypertension. (consulté le 11 août 2010) Disponible sur <http://hypertension.ca/chep/fr/centre-de-documentation/publications/>
- (122) Roddier-Herlant Vanessa. Le comportement des médecins généralistes vis-à-vis du gardasil résulte-t-il d'un choix éclairé ? Enquête auprès de 518 médecins généralistes du Rhône. (Thèse d'exercice de médecine). Lyon : Université Claude Bernard, 2009. 163f.
- (123) Amar Elise, Pereira Céline, Delbosc Anais. Les prescriptions des médecins généralistes et leurs déterminants. Études et Résultats. *DREES* (en ligne) 2005 (consulté le 14 juillet 2010) Disponible sur [www.sante.gouv.fr/etudes-et-resultats.html](http://www.sante.gouv.fr/etudes-et-resultats.html).

- (124) Rapport d'informations n°848 sur la prescription, la consommation et la fiscalité des médicaments. *Assemblée nationale* le 30 avril 2008.
- (125) Bey Benoit. Étude des prescriptions de monothérapies anti-hypertensives dans la prise en charge de l'HTA essentielle en médecine générale. (Thèse d'exercice de médecine). Nancy : Université Henri Poincaré, 2007. 111f.
- (126) Programme nationale de santé publique. Hypertension Artérielle Sévère exonérée. Enquête de l'Assurance Maladie sur la prise en charge médicale des malades. Résultats nationaux. Mai 2000.
- (127) Que choisir. Prescription des médicaments. Analyse des dépenses de médicaments remboursables suite à une prescription de ville. *Que choisir* (en ligne) septembre 2007 (consulté le 01 janvier 2010). Disponible sur <<http://www.quechoisir.org/positions/Analyse-des-depenses-de-medicaments-remboursables-suite-a-une-prescription-de-ville/2A1736EFEB7B3BAFC125736000452514.htm#soustheme7>>.
- (128) Strauss MH, Hall AS. Angiotensin Receptor Blockers May Increase Risk of Myocardial Infarction: Unraveling the ARB-MI Paradox. *Circulation* 2006. Vol. 114, p 838-54.
- (129) Clara Sabban, Jocelyn Courtois (CNAMTS). Comparaisons européennes sur huit classes de médicaments. *Points de repère* n°12 (en ligne) Décembre 2007 (consulté le 10 juillet 2010). Disponible sur <[www.dolceta.eu/france/Mod4/IMG/pdf/art72doc04.pdf](http://www.dolceta.eu/france/Mod4/IMG/pdf/art72doc04.pdf)>
- (130) Bernstein D., Blotiere P.O., Legal R., Silvera L. La variabilité des pratiques en médecine générale : une analyse sur données de l'Assurance-Maladie. *Google* (en ligne) 2008 (consulté le 14 juillet 2010). Disponible sur <[www.ces-asso.org/docs/articles\\_JESF2008/renaud.pdf](http://www.ces-asso.org/docs/articles_JESF2008/renaud.pdf)>.
- (131) Bras Pierre-Louis, Ricordeau Pierre, Roussille Bernadette et Saintoyant Valérie. L'information des médecins généralistes sur le médicament. *IGAS* Septembre 2007. Rapport n°RM 2007-136P.
- (132) 4<sup>ème</sup> Congrès de la Médecine Générale France 2010. Nice-Acropolis 26 juin 2010 (consulté le 15 janvier 2010). Disponible sur <http://congres-mg.overcome.fr/>
- (133) Aubry Octruc Estelle. L'accès à l'information du médecin généraliste en consultation. Enquête auprès des médecins généralistes d'Ile de France : leurs besoins, leurs stratégies de recherche, les sources sollicitées. (Thèse de médecine générale). Paris 6 : Université Pierre et Marie Curie, 2008. 112f.
- (134) Prescrire Rédaction. Editio. *La Revue Prescrire*, Janvier 2008/TOME 28 N°291.
- (135) Décret R 4113-110 du 27 mars 2007, *Code de la Santé Publique*.
- (136) Conflits d'intérêts en médecine : la loi n'est pas respectée ! *Influences* (en ligne) 2009 (consulté le 26 octobre 2009). Disponible sur <[www.Influences974.com](http://www.Influences974.com)>.

- (137) Axel Hoffman. Objet de tous les soins. *Ce cher médicament*. Économie et politique du médicament. Politique du médicament en Belgique. Santé conjugulée-Octobre 2000, n°14, p33-36.
- (138) Guide des déclarations d'intérêts et de prévention des conflits. HAS (en ligne) 2007 (consulté le 10 février 2010). Disponible sur <[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)>
- (139) Masquelier Philippe. Des recommandations professionnelles peu recommandables. *Formindep* (en ligne) 12 Mars 2009 (consulté le 12 août 2009). Disponible sur <<http://www.formindep.org/Des-recommandations.html>>
- (140) HAS. Rapport annuel du Groupe Déontologie et Indépendance de l'expertise pour l'année 2009. HAS (en ligne)
- (141) Relationships between authors of clinical guidelines and the pharmaceuticals industry *JAMA*. 2002, Vol. 287, p 612-617.
- (142) Andrew Pollack. "The Minimal Impact of a Big Hypertension Study" *New York Times* du 2008 november 28.
- (143) Foucras Philippe. Grande étude, petites conséquences. Comment l'industrie pharmaceutique a étouffé l'essai ALLHAT. *Formindep* (en ligne) décembre 2008 (consulté le 16 décembre 2009). Disponible sur <<http://www.formindep.org/Grande-etude-petites-consequences.html>>
- (144) Gregory D. Curfman, M.D., Stephen Morrissey, Ph.D., and Jeffrey M. Drazen, M.D. Expression of Concern: Bombardier et al., "Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis," *N Engl J Med* 2000;343:1520-8. *N Engl J Med* December 29, 2005, Vol. 353 (consulté le 14 juillet 2010) . Disponible sur <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe058314>>
- (145) Montastruc J.L. Célécoxib Celebrex® : Presentation tronquée des résultats des essais cliniques. *BIP* (en ligne) 2002, 8, Suppl., S1-S4 (consulté le 14 juillet 2010). Disponible sur <[www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/9BIP2002NSocial1.pdf](http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/9BIP2002NSocial1.pdf)>
- (146) Montastruc Jean-louis. Fraude dans les essais cliniques. *La Revue Prescrire*, Novembre 2006/Tome 26, N°277 p793.
- (147) Biron Pierre, Plaisance Martin, Lévesque Paul. La pharmas-co-dépendance montrée du doigt Le temps serait-il venu de dire «Non merci» ? *Canadian Family Physician* (en ligne) Octobre 2007, Vol. 53. p 1643-45 Disponible sur «[www.cfp.ca/cgi/content/full/53/10/1643](http://www.cfp.ca/cgi/content/full/53/10/1643)».
- (148) Prescrire Rédaction. Editorial. *La Revue Prescrire*, Octobre 2006/Tome 26 N°276, p 641.
- (149) Auvray Laurence, Hensgen Fabienne, Sermet Catherine. La diffusion de l'innovation pharmaceutique en médecine libérale : revue de la littérature et premiers résultats français. Question d'économie de la santé. *CREDES* (en ligne) Novembre 2003 (consulté le 14 juillet 2010). Disponible sur <[www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes73.pdf](http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes73.pdf)>

(150) Prescrire Rédaction. La Publicité des firmes pharmaceutiques, facteur essentiel de prescription des médicaments récents. *La Revue Prescrire*, Septembre 2005/TOME 25 N°264, p 623.

(151) Enquête Cetrinet® - Pharmaceutiques datant du mois de janvier 2006, intitulée « les généralistes plébiscitent leur visiteur médical ». Et le baromètre de la relation Médecins - Laboratoires Pharmaceutiques, réalisé par la société de conseil Cosmosbay~Vectis, publiés le 14 juin 2007, compare les pratiques et attentes des différentes générations de médecins dans leur relation avec les laboratoires pharmaceutiques. Comme précédemment, il ne nous a pas été possible de prendre connaissance de la méthodologie exacte de ces enquêtes ni de disposer de l'ensemble des résultats. Les commentaires concernant ces enquêtes sont donc extraits de la presse spécialisée

(152) Charbit O. Influence de la publicité pharmaceutique sur la prescription (Thèse de doctorat en médecine générale). Toulouse : Université Paul Sabatier, 2003. 136f.

(153) Péronnet-Slaun Nathalie. Stratégies thérapeutique pour obtenir la normalisation glycémique. *Voix Médicales* (en ligne) 2010 (consulté le 03 janvier 2011) Disponible sur <[www.voixmedicales.fr](http://www.voixmedicales.fr)>

(154) Gayraud Pierre. HbA1C : quels objectif viser ? *Voix Médicales* (en ligne) Mise à jour 01 Novembre 10 (consulté le 01 janvier 2011) Disponible sur <[www.voixmedicales.fr](http://www.voixmedicales.fr)>

(155) Patel A., MacMahon S., Chalmers J., (et al.). Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial) : a randomised controlled trial. *The Lancet* (en ligne) Septembre 2007 (consulté le 02 février 2009). Disponible sur <[www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)>

(156) Note de recadrage : Evaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique. *HAS* (en ligne) Octobre 2009 (consulté le 10 février 2010). Disponible sur <[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)>

(157) Duchemin Charles. Recommandations de bonne pratique et conflits d'intérêt. *Droit-médical* (en ligne) Mars 2011 (consulté le 12 mars 2011). Disponible sur <<http://droit-medical.com/actualites/4-evolution/923-recommandations-bonne-pratique-conflits-interets>>

(158) Bertrand Hue. Le piège des bonnes pratiques médicales. *Droit-médical* (en ligne) Mars 2006 (consulté le 12 mars 2011). Disponible sur <<http://droit-medical.com/perspectives/6-la-forme/36-piege-bonnes-pratiques-medicales>>

(159) Biography : Norman M. Kaplan. *NCCH* (en ligne) Disponible sur <[http://www.controlhypertension.org/about/bios/item.php?bio\\_id=32](http://www.controlhypertension.org/about/bios/item.php?bio_id=32)>

(160) Pr Hamili Jean-Michel. Cas d'hypertension artérielle chez un diabétique de type 2 avec microalbuminurie. *Theheart* (en ligne) Avril 2010 (consulté le 10 décembre 2010) Disponible sur <<http://www.theheart.org/article/1067715.do>>

(161) Formindep. LA HAS, le Formindep et ses verges. *Formindep* (en ligne) samedi 4 septembre 2010 (consulté le 02 octobre 2010). Disponible sur <<http://www.formindep.org/LA-HAS-le-Formindep-et-ses-verges.html>>

- (162) JAMC. Les guides de pratique et les conflits d'intérêts. *CMAJ* (en ligne) Novembre 2005 (consulté le 7 février 2011). Disponible sur <<http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/173/11/1299>>
- (163) Poinot Denis. Comment comparer plus de deux moyenne ? (p 90). *Statistiques pour statophobes* (en ligne) 2004 (consulté le 14 juillet 2010). Disponible sur <<http://perso.univ-rennes1.fr/denis.poinot>>
- (164) Prescrire. Publicité grand public pour les médicaments : chaque jour un peu plus... *Prescrire* (en ligne) 15 janvier 2009 (consulté le 31 décembre 2010) Disponible sur <<http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierEuropeParrainageTV.php>>
- (165) Dupagne Dominique - J'arrête le HONcode. *Atoute* (en ligne) Juin 2010 (consulté le 10 janvier 2011) Disponible sur <<http://www.atoute.org/n/article152.html>>
- (166) Dupagne Dominique - HONcode (2) Plus d'explications pour expliciter ma décision. *Atoute* (en ligne) Juin 2010 (consulté le 10 janvier 2011) Disponible sur <<http://www.atoute.org/n/article153.html>>
- (167) Prescrire Rédaction. 15 ans d'observation et un constat :rien à attendre de la visite médicale pour mieux soigner. *La Revue Prescrire*, Mai 2006/TOME 26 N°272, p 383-389.
- (168) Assurance maladie, Délégués médicaux <<http://www.assurance-maladie-recrute.com/nos-metiers/zoom-metier/metier/delegue-de-assurance-maladie.html>>
- (169) Nathalie Péronnet Salaün. Je ne signerai pas ce CAPI. *Voix Médicales* (en ligne) Novembre 2010 (consulté le 13 février 2011) Disponible sur <<http://www.voixmedicales.fr/?p=183#more-183>>
- (170) Jason D, Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA*. July 2003, Vol. 290, n°2
- (171) 28<sup>ième</sup> Journée de l'Hypertension Artérielle. *Société Française d'Hypertension Artérielle* (en ligne) 30 Septembre 2008 (consulté le 01 janvier 2011) Disponible sur <[http://www.sfhta.net/article.php3?id\\_article=50](http://www.sfhta.net/article.php3?id_article=50)>
- (172) 5<sup>ième</sup> congrès de la Médecine Générale France 2011. Nice-Acropolis du jeudi 23 au samedi 25 juin (consulté le 15 janvier 2010). Disponible sur <<http://congres-mg.overcome.fr/fr/partenariats/sponsors.html>>
- (173) Marc Bogaert, Robert Vander Stichele. Facteurs influençant la prescription des médicaments. *Ce cher médicament. Économie et politique du médicament. Politique du médicament en Belgique*. Santé conjugulée-Octobre 2000, n°14, p37-40.
- (174) Axel Hoffman. De l'influence de la publicité médicale sur la vitesse de vidange du stylo du prescripteur. *Ce cher médicament. Économie et politique du médicament. Politique du médicament en Belgique*. Santé conjugulée-Octobre 2000, n°14, p41-46.