



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus – 5 novembre 2015

L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle



Rapport du jury

Texte complet (version longue)

Promoteur

Madame M. DE BLOCK, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : M. VERMEYLEN

Vice-président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, J. DEPOORTER, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, M. MOURAD, G. NIESTEN, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation

Président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : TINE DE BACKER, ALEXANDRE PERSU

Représentant du groupe bibliographique : DOMINIQUE BOUDRY, NATASJA MORTIER, GILLES HENRARD

Membres CEM : PIERRE CHEVALIER, FRANCIS HELLER, FRIE NIESTEN

Groupe bibliographique

Vzw Farmaka asbl (orateurs lors de la réunion de consensus : B. COUNESON, G. GOESAERT, N. MORTIER)

Experts (orateurs)

B. BOLAND, M. BURNIER, S. KJELDSSEN, JM KRZESINSKI, J. STAESSEN

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

5 novembre 2015

L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle

Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par vzw Farmaka asbl), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be : Thèmes – Qualité de soins - Médicaments - Réunions de consensus :

<http://www.riziv.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx#.VwT2AK3UjIU>).

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv.fgov.be).

Composition du jury

Représentants des médecins

Sofie Gevaert (spécialiste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Bram Spinnewijn (médecin généraliste)
Philip Thibaut (médecin généraliste)
Jos Tournoy (spécialiste)
Alain Van Meerhaeghe (spécialiste) Vice-président

Représentants des organismes assureurs

Bruno Meunier
Sophie Carlier

Représentants des pharmaciens

Sandrine Peeters
Charlotte Verrue

Représentants des paramédicaux

Sam Cordyn
Linda Deschacht

Représentants du public

Diane Danneels
Maurice Vanbellinghen

Secrétariat durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES	1
INTRODUCTION	3
1. MÉTHODOLOGIE DE LA RÉUNION DE CONSENSUS	4
2. GRADE	5
3. APERÇU DES QUESTIONS	6
4. DÉFINITIONS	8
5. APERÇU DES SPÉCIALITÉS	10
6. RÉFLEXIONS CRITIQUES DU COMITÉ DE LECTURE ET DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	11
6.1. POPULATION	11
6.2. COMPARAISONS	13
6.3. CRITÈRES D'ÉVALUATION	14
6.4. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS	14
7. CHIFFRES SUR LE REMBOURSEMENT DES MÉDICAMENTS EN CAS D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE (VAN DE CASTEELE 2015)	16
CONCLUSIONS	24
1. DIAGNOSTIC	24
1.1. QUE DIT L'ÉTUDE DE LA LITTÉRATURE ?	24
1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	24
1.1.2. Que disent les études ?	25
1.2. AVIS DE L'EXPERT (STAESSEN 2015)	25
1.3. CONCLUSION DU JURY	27
2. TRAITEMENT NON MÉDICAMENTEUX	30
2.1. QUE DIT L'ÉTUDE DE LA LITTÉRATURE ?	30
2.2. AVIS DE L'EXPERT (KRZESINSKI 2015)	30
2.3. CONCLUSION DU JURY	38
3. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX : CIBLES THÉRAPEUTIQUES	39
3.1. QUELLES SONT LES VALEURS SEUILS ET CIBLES D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX POUR : UN ADULTE SANS COMORBIDITÉ NI COMPLICATION DE L'HTA	39
3.1.1. Seuils de traitement chez l'adulte souffrant d'hypertension primaire non-complicquée <60 ans	39
3.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	39
3.1.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	39
3.1.1.1.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)	40
3.1.1.1.3. Conclusion du jury	40
3.1.2. Cible de traitement chez l'adulte souffrant d'hypertension primaire non-complicquée <60 ans	41
3.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	41
3.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	41
3.1.2.1.2. Que disent les études ?	41
3.1.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)	44
3.1.2.3. Conclusion du jury	45

3.2. QUELLES SONT LES VALEURS SEUILS ET CIBLES D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX POUR :	45
UN ADULTE AVEC COMPLICATION (ATTEINTE D'UN ORGANE CIBLE) DE L'HTA ?	45
3.2.1 Seuils de traitement chez l'adulte souffrant d'hypertension, avec complication (atteinte d'un organe cible / target organ damage)	45
3.2.1.1 Que dit l'étude de la littérature ?	45
3.2.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	45
3.2.1.1.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)	46
3.2.1.1.3. Conclusion du jury	46
3.2.2 Cible de traitement chez l'adulte souffrant d'hypertension, avec une atteinte d'un organe cible	46
3.2.2.1 Que dit l'étude de la littérature ?	46
3.2.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	46
3.2.2.1.2. Que disent les études ?	47
3.2.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)	47
3.2.2.3. Conclusion du jury	48
3.3. QUELLES SONT LES VALEURS SEUILS ET CIBLES D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX POUR :	48
UNE PERSONNE ÂGÉE DE PLUS DE 60 ANS ?	48
3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?	48
3.3.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	48
3.3.1.1.1. Seuil de traitement de l'hypertension pour les patients âgés	48
3.3.1.1.2. Cible de traitement de l'hypertension pour les patients âgés	48
3.3.1.2. Que disent les études ?	49
3.3.1.2.1. Seuil de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥60 ans	49
3.3.1.2.2. Cible de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥60 ans	52
3.3.2. Avis de l'expert (Boland 2015)	53
3.3.3. Conclusion du jury (valeurs seuils et cibles chez les personnes de 60 à 80 ans)	55
3.4. QUELLES SONT LES VALEURS SEUILS ET CIBLES D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX POUR :	55
UN ADULTE PRÉSENTANT UNE DES AFFECTIONS SUIVANTES : DIABÈTE, INSUFFISANCE RÉNALE, INSUFFISANCE CARDIAQUE, ISCHÉMIE CORONARIENNE (ANGOR ET POST-INFARCTUS), AFFECTION CÉRÉBROVASCULAIRE	55
3.4.1. Diabète	55
3.4.1.1. Seuils de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de diabète type 2	55
3.4.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	55
3.4.1.1.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)	56
3.4.1.1.3. Conclusion du jury	56
3.4.1.2. Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de diabète type 2	56
3.4.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	56
3.4.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	56
3.4.1.2.1.2. Que disent les études ?	57
3.4.1.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)	59
3.4.1.2.3. Conclusion du jury	59
3.4.2. Insuffisance rénale	60
3.4.2.1. Seuils de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale	60
3.4.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	60
3.4.2.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	60
3.4.2.1.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)	60
3.4.2.1.2. Conclusion du jury	60
3.4.2.2. Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique	61
3.4.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	61
3.4.2.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	61
3.4.2.2.1.2. Que disent les études ?	61
3.4.2.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)	63
3.4.2.2.3. Conclusion du jury	63

3.4.3. Ischémie coronarienne (angor et post-infarctus)	63
3.4.3.1. Seuils de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de maladie coronarienne	63
3.4.3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	63
3.4.3.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	63
3.4.3.1.1.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)	63
3.4.3.1.3. Conclusion du jury	64
3.4.3.2. Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de maladie coronarienne	64
3.4.3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	64
3.4.3.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	64
3.4.3.2.1.1. Que disent les études ?	64
3.4.3.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)	65
3.4.3.2.3. Conclusion du jury	66
3.4.4. Insuffisance cardiaque	66
3.4.4.1. Seuils de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque	66
3.4.4.2. Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque	66
3.4.4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	66
3.4.4.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	66
3.4.4.2.1.2. Que disent les études ?	67
3.4.4.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)	67
3.4.4.2.3. Conclusion du jury	67
3.4.5. Affection cérébrovasculaire	67
3.4.5.1. Seuils de traitement de l'hypertension chez l'adulte ayant fait un AVC	67
3.4.5.2. Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte ayant fait un AVC	67
3.4.5.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	67
3.4.5.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	67
3.4.5.2.1.1. Que disent les études ?	68
3.4.5.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)	68
3.4.5.2.3. Conclusion du jury	68
3.5. QUELLES SONT LES VALEURS SEUILS ET CIBLES D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX POUR :	69
UNE PERSONNE ÂGÉE DE PLUS DE 80 ANS?	69
3.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?	69
3.5.1.1. Valeurs seuils	69
3.5.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	69
3.5.1.1.1.1. CHEP Hypertension 2015 (Daskalopoulou 2015)	69
3.5.1.1.1.2. Résumé	69
3.5.1.1.2. Que disent les études ?	70
3.5.1.2. Valeurs cibles	71
3.5.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	71
3.5.1.2.2. Que disent les études ?	72
3.5.2. Avis de l'expert (Boland 2015)	73
3.5.3. Conclusion du jury : valeurs seuil et cible pour les plus de 80 ans	75
4. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX INITIAL : CHOIX CHEZ UN ADULTE DE MOINS DE 60 ANS	76
4.1. TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR CHEZ L'ADULTE ATTEINT D'HYPERTENSION PRIMAIRE NON-COMPLIQUÉE (AVEC OU SANS FACTEURS DE RISQUE)	76
4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	76
4.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique?	76
4.1.1.1.1. Sans facteurs de risque	76
4.1.1.1.2. Avec facteurs de risque	78
4.1.1.2. Que disent les études (hypertension primaire non-compliquée avec ou sans facteurs de risque) ?	78
4.1.1.2.1. Médicament versus placebo	78

4.1.1.2.1.1. Diurétiques thiazidiques versus placebo	78
4.1.1.2.1.2. Bêta-bloquants versus placebo	79
4.1.1.2.1.3. Antagonistes du calcium versus placebo	80
4.1.1.2.1.4. IECA versus placebo	80
4.1.1.2.1.5. Sartans versus placebo	81
4.1.1.2.2. Médicament versus médicament	81
4.1.1.2.2.1. Chlortalidone versus hydrochlorothiazide	81
4.1.1.2.2.2. Diurétiques versus bêta-bloquants	81
4.1.1.2.2.3. Diurétiques versus antagonistes du calcium	82
4.1.1.2.2.4. Diurétiques versus IECA	83
4.1.1.2.2.5. Diurétiques versus sartans	84
4.1.1.2.2.6. Bêta-bloquants versus IECA	84
4.1.1.2.2.7. Bêta-bloquants versus sartans	84
4.1.1.2.2.8. Bêta-bloquants versus antagonistes du calcium	85
4.1.1.2.2.9. IECA versus antagonistes du calcium	86
4.1.1.2.2.10. Sartans versus antagonistes du calcium	86
4.1.1.2.2.11. IECA versus sartans chez des patients sans comorbidités	87
4.1.1.2.3. Combinaisons	88
4.1.1.2.3.1. Antagonistes du calcium + diurétiques versus placebo + diurétiques	88
4.1.1.2.3.2. Antagoniste du calcium + sartan versus antagonistes du calcium + bêta-bloquants versus antagonistes du calcium plus diurétiques	88
4.1.1.2.3.3. IECA + antagonistes du calcium versus IECA + diurétiques	89
4.1.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015, Burnier 2015)	90
4.1.3. Conclusion du jury	92
4.2. QUEL EST LE MEILLEUR CHOIX (EFFICACITÉ/SÉCURITÉ) POUR UN TRAITEMENT INITIAL D'UNE HTA, MONOTHÉRAPIE VERSUS AUTRE MONOTHÉRAPIE OU VERSUS POLYTHÉRAPIE, POUR UN TRAITEMENT INITIAL CHEZ UN ADULTE AVEC COMPLICATION (ATTEINTE D'UN ORGANE CIBLE) DE L'HTA ?	93
4.3. QUEL EST LE MEILLEUR CHOIX (EFFICACITÉ/SÉCURITÉ) POUR UN TRAITEMENT INITIAL D'UNE HTA, MONOTHÉRAPIE VERSUS AUTRE MONOTHÉRAPIE OU VERSUS POLYTHÉRAPIE, POUR UN TRAITEMENT INITIAL CHEZ UN ADULTE PRÉSENTANT UNE DES AFFECTIONS SUIVANTES : DIABÈTE, INSUFFISANCE RÉNALE, INSUFFISANCE CARDIAQUE, ISCHÉMIE CORONARIENNE (ANGOR ET POST-INFARCTUS), AFFECTION CÉRÉBROVASCULAIRE ?	93
4.3.1. Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint de diabète de type 2	93
4.3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	93
4.3.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	93
4.3.1.1.2. Que disent les études ?	94
4.3.1.1.2.1. Une classe d'antihypertenseurs versus toutes les autres classes d'antihypertenseurs	94
4.3.1.1.2.2. IECA versus placebo ou sartan versus placebo ou IECA versus antagonistes du calcium pour la prévention de l'insuffisance rénale chronique dans le diabète.	97
4.3.1.1.2.3. IECA versus sartans	97
4.3.1.1.2.4. IECA + antagoniste du calcium versus IECA + diurétique	97
4.3.1.2. Avis de l'expert	98
4.3.1.3. Conclusion du jury	98
4.3.2 Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale	98
4.3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	98
4.3.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	98
4.3.2.1.1.1. Que disent les études ?	99
4.3.2.1.1.1.1. Résultats de la conférence de consensus sur l'insuffisance rénale chronique de 2014	99
4.3.2.1.1.1.1.1. Traitement antihypertenseur versus placebo	99
4.3.2.1.1.1.1.2. IECA versus sartans	102
4.3.2.1.1.1.1.3. IECA versus bêta-bloquants	103
4.3.2.1.1.1.1.4. IECA versus antagoniste du calcium	103
4.3.2.1.1.1.1.5. IECA versus diurétiques	104

4.3.2.1.1.1.6. Sartans versus antagonistes du calcium	105
4.3.2.1.1.1.7. Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)	105
4.3.2.1.1.2. Résultats d'une méta-analyse en réseau récente	106
4.3.2.2. Avis de l'expert	106
4.3.2.3. Conclusion du jury	106
4.3.3. Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint de maladie coronarienne	108
4.3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?	108
4.3.3.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	108
4.3.3.1.1.1. Adultes ayant présenté un infarctus du myocarde	108
4.3.3.1.1.2. Adultes avec un angor chronique stable	108
4.3.3.1.2. Que disent les études ?	109
4.3.3.1.2.1. IECA versus placebo (+/- médication déjà en place) dans la maladie coronarienne stable	109
4.3.3.1.2.2. Sartans versus placebo en supplément du traitement concomitant chez les patients à haut risque	110
4.3.3.1.2.3. Antagoniste du calcium versus bêta-bloquant	111
4.3.3.1.2.4. Sartans versus autres médicaments hypotensives	111
4.3.3.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)	112
4.3.3.3. Conclusion du jury	112
4.3.4 Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque	113
4.3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?	113
4.3.4.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	113
4.3.4.1.2. Que disent les études ?	114
4.3.4.2. Avis de l'expert	114
4.3.4.3. Conclusion du jury	115
4.3.5. Traitement antihypertenseur chez l'adulte ayant fait un AVC	115
4.3.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?	115
4.3.5.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	115
4.3.5.1.2. Que disent les études ?	116
4.3.5.1.2.1. Traitement antihypertenseur versus placebo	116
4.3.5.1.2.2. Comparaisons entre les différents traitements antihypertenseurs	117
4.3.5.1.2.2.1. IECA versus sartans; IECA versus sartan + IECA	117
4.3.5.1.2.2.2. Sartans versus antagonistes du calcium	118
4.3.5.2. Avis de l'expert	119
4.3.5.3. Conclusion du jury	119
5. TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX EN CAS D'ÉCHEC DE TRAITEMENT(S) PRÉCÉDENT(S) CHEZ UN ADULTE DE MOINS DE 60 ANS ?	122
5.1. QUE DIT L'ÉTUDE DE LA LITTÉRATURE ?	122
5.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	122
5.1.2. Que disent les études ?	123
5.1.2.1. Antagonistes du calcium + diurétiques versus placebo + diurétiques	123
5.1.2.2. Antagoniste du calcium + sartan versus antagonistes du calcium + bêta-bloquants versus antagonistes du calcium + diurétiques	123
5.1.2.3. IECA + antagonistes du calcium versus IECA + diurétiques	124
5.1.2.4. Hypertension résistante	125
5.2. AVIS DE L'EXPERT (KJELDEN 2015)	125
5.3. CONCLUSION DU JURY	125
6. TRAITEMENT D'UNE HTA CHEZ UNE PERSONNE ÂGÉE (60+)	127

6.1. QUEL EST LE MEILLEUR CHOIX (EFFICACITÉ/SÉCURITÉ) POUR UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX INITIAL D'UNE HTA, MONOTHÉRAPIE VERSUS AUTRE MONOTHÉRAPIE OU VERSUS POLYTHÉRAPIE, CHEZ UNE PERSONNE ÂGÉE DE 60 À 79 ANS ?	127
6.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?	127
6.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	127
6.1.1.2. Que disent les études ?	128
6.1.1.2.1. Diurétiques thiazidiques versus placebo	128
6.1.1.2.2. Bêta-bloquants versus placebo	128
6.1.1.2.3. Antagonistes du calcium versus placebo	129
6.1.1.2.4. Sartans versus placebo	129
6.1.1.2.5. IECA versus diurétiques	130
6.1.1.2.6. Sartans versus IECA	130
6.1.1.2.7. IECA + antagoniste du calcium versus IECA + diurétiques	131
6.1.1.2.8. Sartans + antagonistes du calcium versus sartans + diurétiques	131
6.1.1.2.9. Haute dose de sartan versus sartan + antagonistes du calcium	132
6.1.2. Avis de l'expert (Boland 2015)	132
6.1.3. Conclusion du jury	133
6.2. QUEL EST LE MEILLEUR CHOIX (EFFICACITÉ/SÉCURITÉ) POUR UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX INITIAL D'UNE HTA, MONOTHÉRAPIE VERSUS AUTRE MONOTHÉRAPIE OU VERSUS POLYTHÉRAPIE, CHEZ UNE PERSONNE ÂGÉE DE 80 ANS OU PLUS?	133
6.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?	133
6.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	133
6.2.1.1. Que disent les études ?	134
6.2.2. Avis de l'expert (Boland 2015)	135
6.2.3. Conclusion du jury	137
6.3. TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR CHEZ UNE PERSONNE ÂGÉE (60+)	138
EN CAS DE NON ATTEINTE DES VALEURS CIBLES DÉTERMINÉES POUR UN PATIENT AVEC UN TRAITEMENT, QUEL EST LE MEILLEUR CHOIX DE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE (EFFICACITÉ, SÉCURITÉ) POUR L'AJOUT D'AUTRES ANTIHYPERTENSEURS CHEZ	138
- UNE PERSONNE ÂGÉE DE 60 À 79 ANS ?	138
- UNE PERSONNE ÂGÉE DE 80 ANS ET PLUS ?	138
6.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?	138
6.3.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?	138
6.3.1.2. Que disent les études ?	139
6.3.1.2.1. Une personne âgée de 60 à 79 ans	139
6.3.1.2.2. Chez une personne âgée de 80 ans et plus	141
6.3.2. Avis de l'expert (Boland 2015)	141
6.3.3. Conclusion du jury	142
7. OBSERVANCE DU TRAITEMENT ET ASPECTS INTERDISCIPLINAIRES	143
7.1. QUE DIT L'ÉTUDE DE LA LITTÉRATURE ?	143
7.2. AVIS DE L'EXPERT (BURNIER 2015)	143
7.2.1. Commentaire général sur la recherche bibliographique	143
7.2.2. Quelles sont les mesures efficaces (et efficaces) pour améliorer l'observance d'un traitement antihypertenseur ?	144
7.2.2.1. La détection	144
7.2.2.2. La prévention	145
7.2.2.3. Le maintien et l'amélioration de l'observance thérapeutique	146
7.2.3. Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'observance du traitement ?	146
7.2.4. Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'état de santé du patient hypertendu, en termes de contrôle tensionnel et/ou de morbi-mortalité (et à quel coût) ?	147
7.3. CONCLUSION DU JURY	147



Liste des abréviations utilisées

ABPM	Ambulatory blood pressure measurement
ACE	Angiotensine converting enzyme
ACR	Albumin/creatinine ratio
AIT	Accident ischémique transitoire
AOBP	Automated office blood pressure
ARB	Angiotensin receptor blocker (= sartan)
AVC	Accident vasculaire cérébral
BB	Bêta-bloquant
BNP	Brain natriuretic peptide
BP	Blood pressure
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CCB	Calcium channel blocker (= antagoniste du calcium)
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
cm	Centimètre
DDD	Dose moyenne journalière (Defined Daily Dose)
DFG	Débit de filtration glomérulaire (= GFR - Glomerular filtration rate)
EBM	Evidence Based Medecine
EGS	Evaluation gériatrique standardisée
g	Gramme
GoR	Grade of recommendation
GPC	Guide de pratique clinique (guideline)
HBPM	Home blood pressure measurement
HR	Rapport de Hasards (Hazard ratio)
HTA	Hypertension artérielle
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IC	Intervalle de confiance (Confidence limits)
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle (BMI : body-mass index)
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRPT	Insuffisance rénale de phase terminale
kg	Kilogramme
L	Litre
LoE	Level of evidence
m ²	Mètre carré
mg	Milligramme (10 ⁻³ g)
MH	Masked Hypertension (hypertension masquée)
mL	Millilitre (10 ⁻³ L)
mmHg	Millimètre de mercure
mmol	Millimole
NaCl	Chlorure de sodium
NG	Not graded
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
OBPM	Office blood pressure measurement
PAD	Pression artérielle diastolique

PAS	Pression artérielle systolique
PDD	Prescribed Daily Dose
PROBE	Prospective randomized open blinded end-point
RCT	Randomized Controlled Trial (Essai contrôlé randomisé ou aléatoire)
RR	Risque relatif
SRA	Système rénine-angiotensine
Th	Thiazide
Th-I	Thiazide-like diuretic

Introduction

Le jeudi 5 novembre 2015, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle.

La présente réunion de consensus est la 34^e de la série.

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts dans ce domaine précis.

Cette réunion de consensus abordera plus spécifiquement (liste non limitative):

- la mise au point diagnostique de l'hypertension artérielle
- le choix de la stratégie de traitements pharmacologiques (tant globalement que spécifiquement comme par exemple les personnes âgées)
- la compliance thérapeutique et aspects interdisciplinaires
- l'hygiène de vie dans le cadre de la prise en charge de l'hypertension artérielle.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et la CEM, celle-ci cible la première ligne de soins. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont donc pas abordés.

Certains sujets ne seront volontairement pas abordés, faute de temps. Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature.



1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/reunions-consens-methodologie.pdf>

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medecine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 5 novembre 2015. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. GRADE

Niveaux de preuve

A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCTs - Essais Contrôlés Randomisés) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

1. Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

2. Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.



3. Aperçu des questions

1. Diagnostic

Quelles sont les techniques validées pour la mesure des chiffres de pression artérielle et quels sont les normes et seuils diagnostiques pour ces techniques ?

2. Traitement non médicamenteux

Quelles sont les mesures non médicamenteuses (hygiène de vie, consommation de sel, poids...) à recommander en prévention et pour le traitement de l'hypertension artérielle (HTA) ?

3. Traitement médicamenteux : cibles thérapeutiques

Quelles sont les valeurs seuils et cibles d'un traitement médicamenteux pour :

- Un adulte sans comorbidité ni complication de l'HTA
- Un adulte avec complication (atteinte d'un organe cible) de l'HTA ?
- Une personne âgée de plus de 60 ans ?
- Un adulte présentant une des affections suivantes : diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, ischémie coronarienne (angor et post-infarctus), affection cérébrovasculaire
- Une personne âgée de plus de 80 ans ?

4. Traitement médicamenteux initial : choix chez un adulte de moins de 60 ans

Quel est le meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement initial d'une HTA, monothérapie versus autre monothérapie ou versus polythérapie, chez

- Un adulte sans comorbidité ni complication de l'HTA
- Un adulte avec complication (atteinte d'un organe cible) de l'HTA ?
- Un adulte présentant une des affections suivantes : diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, ischémie coronarienne (angor et post-infarctus), affection cérébrovasculaire

5. Traitement médicamenteux en cas d'échec de traitement(s) précédent(s) chez un adulte de moins de 60 ans ?

En cas de non atteinte des valeurs cibles déterminées pour un patient avec un traitement, quel est le meilleur choix de stratégie thérapeutique (efficacité, sécurité) pour l'ajout d'autres antihypertenseurs ?

6. Traitement d'une HTA chez une personne âgée (60+)

Quel est le meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement médicamenteux initial d'une HTA, monothérapie versus autre monothérapie ou versus polythérapie, chez

- Une personne âgée de 60 à 79 ans ?
- Une personne âgée de 80 ans et plus ?

En cas de non atteinte des valeurs cibles déterminées pour un patient avec un traitement, quel est le meilleur choix de stratégie thérapeutique (efficacité, sécurité) pour l'ajout d'autres antihypertenseurs chez

- Une personne âgée de 60 à 79 ans ?
- Une personne âgée de 80 ans et plus ?



7. Observance du traitement et aspects interdisciplinaires

Quelles sont les mesures efficaces (et efficientes) pour améliorer l'observance d'un traitement antihypertenseur ?

Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'observance du traitement ?

Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'état de santé du patient hypertendu, en termes de contrôle tensionnel et/ou de morbi-mortalité (et à quel coût) ?

4. Définitions

Atteinte d'organes cibles (target organ damage)

Dans la "Recommandation de bonne pratique médicale: Hypertension (révision)" de Domus Medica, on entend par « Atteinte d'organes cibles » tous les changements pathologiques d'organes qui peuvent être une conséquence directe de l'hypertension.

Par exemple :

- affection cérébrovasculaire: AVC (AVC ischémique, AIT, saignement intracérébral, hémorragie subarachnoïde) et démence/trouble cognitif (vasculaire et éventuellement maladie d'Alzheimer); ("trouble cognitif" est ajouté par le jury)
- rétinopathie hypertensive
- dysfonctionnement du ventricule gauche;
- coronaropathie: infarctus du myocarde, angor, insuffisance cardiaque congestive;
- maladie rénale chronique: néphropathie hypertensive (Débit de filtration glomérulaire ou DFG <60 mL/minute/1,73 m²), albuminurie;
- maladie vasculaire artérielle périphérique (MVAP) : claudicatio intermittens

(Domus Medica :

<http://www.domusmedica.be/documentatie/downloads/praktijkdocumenten/richtlijnen/701-hypertensie-1/file.html> p.342)

Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ; 1996)

Efficacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient.

Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'



« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.

Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficiente, faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

(Facteurs de) risques cardiovasculaires

Le risque cardiovasculaire global d'une personne est déterminé par la présence ou l'absence de facteurs de risques de maladies cardiaques et vasculaires. Ces facteurs de *risque* sont l'âge, le sexe, le tabagisme, une pression sanguine élevée, *l'hypercholestérolémie*, *le diabète*, une anamnèse familiale *positive pour les affections cardiovasculaires précoces*, *l'absence d'une alimentation saine*, *l'absence d'activité physique*, *le surpoids*, *une insuffisance rénale chronique* et un accident *cardiovasculaire* personnel dans les antécédents.

(Domus Medica (adapté : les mots en italique ont été insérés par le jury) :

<http://www.domusmedica.be/documentatie/downloads/praktijkdocumenten/richtlijnen/701-hypertensie-1/file.html> p.341)

Hypertension masquée

L'hypertension masquée est caractérisée par des valeurs de pression artérielle normales, mesurées conventionnellement lors de consultations répétées mais avec une élévation ambulatoire de celle-ci au cours de la journée. (Staessen 2015)

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'incidence cumulée (synonyme : le risque) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 patients-année.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation : $P = I \times D_m$, soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.



5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

6. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

6.1. Population

6.1.1. Comorbidité

Les critères de sélection des populations des différentes études sont fort variés. Certaines études ont été menées sur des patients avec hypertension et une comorbidité, d'autres études sur des patients avec hypertension mais sans maladies cardiovasculaires ou non-cardiovasculaires. Souvent un facteur de risque supplémentaire (provenant d'une liste prédéfinie de facteurs ou de comorbidités) était requis, par exemple diabète, ou infarctus du myocarde, ou AVC. Ceci représente des populations mixtes à haut risque.

Quand les analyses de sous-groupes étaient préspecifiées, elles portaient souvent sur les patients avec et sans diabète, maladie rénale, ou d'après l'âge.

Il y a peu d'études avec des patients souffrant d'hypertension primaire sans comorbidités. Les méta-analyses rassemblent souvent aussi bien des études avec des patients à haut risque que des études avec des patients à bas risque cardiovasculaire (prévention primaire dans les deux cas) et des patients avec une anamnèse d'accidents cardio-vasculaires. Il est difficile de tirer des conclusions de ces résultats pour le patient individuel.

Il faut également noter que la plupart du temps un médicament antihypertenseur s'inscrit dans une polymédication (souvent différents médicaments sont nécessaires pour obtenir les chiffres de pression artérielle souhaités). Lorsqu'une thérapie antihypertensive est initiée, il est aussi courant que le patient prenne déjà d'autres médicaments, ou que dans le courant de sa vie, il finisse par prendre plus qu'uniquement les médicaments antihypertenseurs.

6.1.2. Race

La race d'un patient peut parfois avoir un impact sur la stratégie thérapeutique à adopter. Cela s'est vu notamment avec les patients de race noire, pour lesquels le guide de pratique clinique (GPC) de NICE (NICE 2011) fait une distinction. Souvent la race des participants est mentionnée, et certaines études ont été faites chez des patients d'une race uniquement, mais la plupart du temps la population est mixte.

Il est à noter que quelques unes des grandes études incluses dans notre recherche de la littérature sont faites chez des populations asiatiques, ce qui pourrait avoir un impact sur les résultats. Il n'est pas clair si ces résultats peuvent être extrapolés vers une population belge sans plus, ou si une certaine prudence est de mise.

6.1.3. Inhibition double du système rénine-angiotensine

Suite aux informations provenant de la conférence de consensus sur l'insuffisance rénale de 2014, le comité d'organisation n'a pas demandé un rapport détaillé sur l'inhibition double du système rénine-angiotensine. Les conclusions de la conférence de consensus de 2014 sur l'insuffisance rénale ont montré que bien qu'il y ait une amélioration au niveau de la protéinurie, il y a de nombreuses preuves que la double inhibition cause des dommages significatifs sans aucun bénéfice en termes de mortalité ou de fonction rénale.

6.1.4. Traitement de personnes avec hypertension résistante

Il existe des études sur la thérapie de l'hypertension résistante et sur les régimes médicamenteux avec 3 ou 4 molécules. Ces études sont cependant de courte durée et elles ne rapportent que des critères d'évaluation clinique intermédiaires, comme par exemple la modification de pression artérielle. Nous n'avons trouvé aucune étude rapportant des critères d'évaluation clinique forts, donc nous n'avons inclus aucune étude concernant cette population.

6.1.5. Essais cliniques sur des populations mixtes hypertendues/normotendues

Notre recherche de la littérature se focalise sur des patients souffrant d'hypertension, cela se reflète dans les critères de recherche employés pour Medline.

Les deux études systématiques (NICE 2011 en JNC8 2014) que nous employons comme documents-sources ont les mêmes critères d'inclusion que nous : uniquement des essais avec des populations 100% hypertendues. Cela dit, certaines interventions dans des sous-groupes spécifiques (patients diabétiques, post-infarctus du myocarde, etc.) n'ont pas été étudiées dans des populations 100% hypertendues. La raison de cette limite est que certains médicaments antihypertenseurs sont aussi employés pour traiter ces pathologies, indépendamment de la pression artérielle initiale, car on a prouvé qu'ils faisaient baisser la mortalité ou augmentaient la durée de survie.

Parfois ces études sont pertinentes pour certaines questions cliniques ou pour des questions du jury car elles apportent une information indirecte sur le choix d'antihypertenseurs dans une population spécifique.

Certains des guides de pratiques inclus dans notre revue de la littérature se basent sur ces preuves indirectes pour leurs recommandations. Dans le cas où ces essais dans des populations qui ne sont pas 100% hypertendues sont d'intérêt, ils sont mentionnés brièvement et les résultats principaux sont exposés, mais ils ne sont pas analysés en détail car ils sortent du cadre de cette revue de la littérature.

Le critère pour rapporter les résultats de ces études est le suivant: des essais cliniques dans lesquels une population mixte - comprenant des patients hypertendus et normotendus - est étudiée, qui examine une comparaison nous intéressant, avec un groupe à risque ou avec un sous-groupe d'intérêt, et qui rapportent des résultats concernant le sous-groupe des patients hypertendus.

Ceci ne peut pas être et ne sera pas une liste complète des études dans ces populations mixtes, mais cela permet de donner malgré tout une idée au lecteur de la raison pour laquelle un guide de pratique préfère un médicament plutôt qu'un autre.

6.1.6. Insuffisance cardiaque

Nous avons trouvé peu, voire pas d'études dans des populations hypertendues et avec une insuffisance cardiaque. Les guides de pratique recommandent certains médicaments (IECA, sartans, bêta-bloquants, diurétiques, ...) pour le traitement de l'hypertension en cas d'insuffisance cardiaque ; ces recommandations sont basées sur :

- Des études dans des populations hypertendues sans insuffisance cardiaque qui examinent le critère d'évaluation clinique « insuffisance cardiaque ». (par exemple les études avec des diurétiques).
- Des études qui évaluent ces médicaments chez des patients avec une insuffisance cardiaque, mais pas nécessairement hypertendus. Ces études-là sont donc des études sur des médicaments qui améliorent le pronostic d'insuffisance cardiaque (morbidité – mortalité).

Le traitement de l'insuffisance cardiaque est un problème complexe qui mérite une recherche approfondie. Vu que cette revue de la littérature se focalise non pas sur l'insuffisance cardiaque mais sur l'hypertension, commenter ces études nous mènerait trop loin.

6.2. Comparaisons

6.2.1. Cibles

Nous avons inclus des études qui évaluent les cibles de pression artérielle de différentes façons. Certaines études comparent directement deux cibles de pression artérielle en répartissant les participants aléatoirement dans des groupes avec des cibles différentes (par exemple <140 mmHg ou < 130 mmHg), peu importe la pression artérielle qui sera finalement obtenue. Le choix de la cible et les différentes stratégies pour atteindre ce but (choix des médicaments, intensification du traitement par l'emploi de plusieurs molécules ou en augmentant une molécule, etc.) peuvent avoir une influence sur les critères d'évaluation.

Certaines études ont comparé le risque associé à certaines valeurs de pression artérielle qui ont effectivement été atteintes dans l'étude. Ces études sont souvent observationnelles ou sont des analyses post-hoc des pressions obtenues dans les essais cliniques. Les études observationnelles sont sujettes aux biais de sélection et à d'autres facteurs de confusion. Dans le cas d'un essai clinique qui considère la pression artérielle obtenue comme critère d'évaluation, plutôt que la cible de pression artérielle attribuée au départ, l'interprétation peut être trompeuse. Cette méthode néglige les principes de randomisation et l'analyse en intention de traiter. La cohorte qui obtient la pression artérielle la plus basse peut très bien être une population qui est différente (par ex. cohorte avec une pression artérielle plus basse de base, une meilleure observance, des patients chez qui la pression est plus facilement diminuée) de la cohorte qui a obtenu la pression plus élevée (Arguedas 2013). De plus, comme les paramètres dans les études ne reproduisent pas toujours de façon fidèle la réalité clinique, il est difficile d'extrapoler les résultats obtenus à tous les patients, et leur pertinence clinique est limitée (Michiels 2014).

Certaines études ciblent une pression artérielle définie, mais comparent les risques associés au traitement versus les risques sans traitement. Ces études ne peuvent pas nous aider à conclure si la cible de pression artérielle est la cible idéale, mais uniquement si cette cible peut être atteinte en sécurité.

6.2.2. Note sur les essais comparatifs

Comme dit NICE 2011 :

« La plupart des études comparatives comprennent une ou plusieurs classes de médicaments dans chaque volet du traitement, avec une administration du traitement de manière échelonnée. Un médicament antihypertenseur est administré et ensuite suivi de :

- une augmentation du dosage de ce premier médicament et/ou
- l'ajout d'un deuxième médicament si la cible de pression artérielle n'est pas atteinte avec uniquement le premier médicament.

Tous les résultats doivent donc être interprétés comme l'efficacité et la tolérance de chaque médicament unique en tant qu'échelon initial dans un traitement et un régime médicamenteux plus large. »

L'arsenal thérapeutique contre l'hypertension est vaste, avec différentes catégories de médicaments, et au sein de ces catégories, différents médicaments. Les combinaisons possibles pour les essais comparatifs – comparant donc une molécule avec une autre – sont nombreuses, et encore plus lorsque deux molécules sont comparées en association. En outre, il y a relativement peu d'essais de ce genre. Une série de comparaisons n'ont donc pas été explorées.

6.3. Critères d'évaluation

Le comité d'organisation a demandé à ce que nous ne rapportions que les critères d'évaluation clinique forts.

Ces critères d'évaluation clinique forts sont par exemple la mortalité, les AVC ou les infarctus du myocarde. Les critères d'évaluation clinique intermédiaires sont par exemple la diminution de la pression artérielle. Les critères forts sont moins susceptibles d'être influencés par des facteurs tels que l'absence du respect du secret d'attribution, une randomisation inadéquate ou l'évaluation par le chercheur. C'est important surtout au vu des nombreuses études ouvertes, ou études ouvertes avec évaluation en insu (« *open label with blinded endpoint assessment* »).

6.3.1. Mesure de la pression artérielle

Il y a de nombreuses façons de mesurer la pression artérielle: mesure dans le cabinet du médecin (auscultatoire ou oscillométrique), mesure à domicile, surveillance ambulatoire,... La technique employée peut influencer la pression artérielle enregistrée, et peut donc être une source d'hétérogénéité entre études. La plupart des études emploient des mesures dans le cabinet du médecin, mais certaines emploient un monitoring à domicile.

6.3.2. Critères d'évaluation composites

Beaucoup d'études emploient des critères d'évaluation composites afin de limiter l'ampleur de l'étude ou le temps de suivi. Un critère d'évaluation composite utile est constitué de différents composants qui sont tous d'importance égale pour le patient, et l'effet attendu de l'intervention devrait être similaire pour chacun des composants du critère composite. Il est important de noter que ces critères composites doivent être clairement définis dans le protocole et ne peuvent pas être adaptés en cours d'étude (Chevalier 2009a).

Il y a beaucoup d'hétérogénéité en ce qui concerne les critères d'évaluation composites dans les études sélectionnées dans cette revue de la littérature. Leur interprétation se doit donc d'être prudente, en tenant compte des facteurs décrits ci-dessus.

6.3.3. Effets indésirables

Beaucoup d'essais rapportent les effets indésirables, ou les abandons pour cause d'effets indésirables. Les effets indésirables rapportés dépendent fort des médicaments employés dans l'étude, et ne sont donc pas les mêmes pour toutes les études comparatives. La plupart des études employaient également plusieurs médicaments ou un système par paliers pour atteindre la pression artérielle souhaitée. D'autres médicaments (donc autres que ceux de la comparaison investiguée par l'étude) peuvent aussi avoir eu un rôle sur les effets indésirables rapportés.

6.4. Interprétation des résultats

6.4.1. Statistiquement significatif – cliniquement pertinent

Souvent l'objectif principal d'un essai clinique est d'établir si un traitement est significativement mieux qu'un comparateur (placebo ou autre traitement).

Cependant, certaines différences peuvent être statistiquement significatives en raison d'un large échantillon, mais la pertinence clinique peut rester faible malgré tout. (Willenheimer 2001, Chevalier 2009b) Si le risque ne diminue que de très peu, la pertinence clinique pour l'individu peut être faible.



Il est difficile de dire ce qui constitue une frontière pour la pertinence clinique, cela dépend de la gravité de l'évènement qui est ainsi évité et le bénéfice doit être mis en balance avec le risque d'effets indésirables du traitement. Une évaluation risque-bénéfice doit comprendre une évaluation de l'ampleur d'effet du traitement ou des effets indésirables, du coût du traitement (et des choix sociétaux qui en dépendent) et aussi de la notion de médicalisation d'une population relativement saine. Beaucoup de ces facteurs ne sont pas bien étudiés ou sont difficiles à quantifier.

D'autres facteurs qui contribuent à l'estimation de la pertinence clinique sont l'applicabilité générale des résultats de l'étude.

- Est-ce que la population de l'étude représente le patient individuel que nous voulons traiter ?
- Est-ce qu'une durée de quelques années (temps de l'étude) représente correctement l'usage à vie d'un médicament ?
- Est-ce que l'observance dans la population en général représente bien l'observance constatée dans l'étude ?

6.4.2. Études observationnelles

Pour évaluer le seuil de traitement et les cibles de pression artérielle, nous avons inclus les résultats d'études observationnelles.

Une étude observationnelle ne peut pas donner de lien de cause à effet, elle peut juste établir une association entre un traitement et un résultat spécifique. La qualité de preuve d'après GRADE pour les études observationnelles est LOW (« bas ») par défaut, bien qu'il soit possible d'augmenter ou de diminuer cette qualité en suivant certaines règles.

6.4.3. Analyses post-hoc

Pour certaines populations, les études disponibles sont de très mauvaise qualité, par exemple quand il s'agit surtout d'analyses post-hoc. Ces analyses post-hoc ne garantissent pas que la randomisation soit préservée et que les groupes soient suffisamment grands pour pouvoir en tirer des conclusions. Pour cette raison, les analyses post-hoc sont rapportées dans cette revue de la même manière que les données observationnelles.

Quelques fois des analyses de sous-groupes préséparées ont été trouvées, mais aucune correction ne fut faite pour l'emploi de multiples comparaisons. La prudence est de mise lors de l'interprétation de ces analyses, car avec le nombre d'analyses de sous-groupe effectuées, la chance qu'un résultat significatif soit dû au hasard augmente (Chevalier 2006, Chevalier 2010).

7. Chiffres sur le remboursement des médicaments en cas d'hypertension artérielle (Van de Casteele 2015)

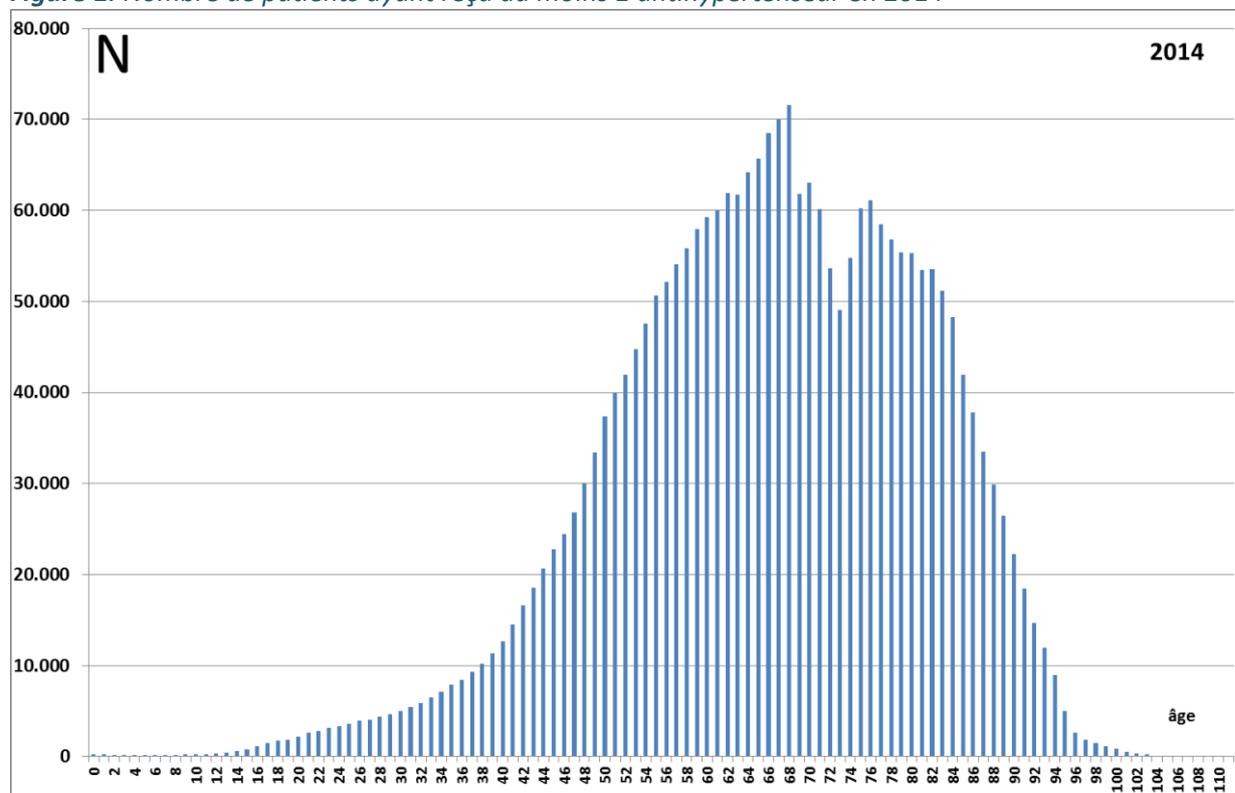
D'abord il faut préciser que l'utilisation des antihypertenseurs, que nous allons étudier, va au-delà du traitement de l'hypertension artérielle. Les chiffres d'utilisation portent sur toutes les indications possibles de ce type de médicaments, angine de poitrine, insuffisance cardiaque chronique, hypertension portale, néphropathie diabétique, hyperthyroïdie, arythmie pour en citer quelques-unes. L'indication exacte de l'utilisation n'est donc pas connue.

La source de chiffres utilisée est la banque de données anonymisées Pharmanet, qui contient (quasi) toutes les données de médicaments remboursables délivrés par toutes les officines publiques belges. Le patient est compté comme 1 patient lorsqu'il reçoit au moins 1 conditionnement au cours de l'année calendrier. Il n'y a pas de double comptage : 1 patient qui reçoit 3 conditionnements en une année, reste compté comme un seul patient (unique).

Les classes de médicaments antihypertenseurs sont les bêta-bloquants, les antagonistes du calcium, les diurétiques, les IECA, les sartans, les inhibiteurs de la rénine, les alpha-bloquants et les antihypertenseurs centraux.

Le nombre de patients belges qui ont reçu au moins 1 antihypertenseur en 2014, est réparti selon l'âge de la façon suivante :

Figure 1. Nombre de patients ayant reçu au moins 1 antihypertenseur en 2014



Au total, n=2.564.724 patients belges ont reçu au cours de l'année 2014 au moins un antihypertenseur, ce qui correspond à ± un quart de la population belge.



§ 1 Les classes des antihypertenseurs

Bêta-bloquants

Les dépenses INAMI et les nombres de patients par an pour la classe des bêta-bloquants sont donnés dans le Tableau ci-dessous. Pour les bêta-bloquants simples, les 3 molécules les plus utilisées sont données également, ainsi que pour les bêta-bloquants combinés.

Tableau 1. Dépenses INAMI et nombre de patients pour les bêta-bloquants

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>	58.543.400	56.758.199	54.583.070	1.252.883	1.294.247	1.298.827
<i>bisoprolol</i> ²	26.447.115	26.068.755	25.551.449	673.836	695.746	723.339
<i>nébivolol</i> ³	9.782.173	9.687.425	9.876.088	182.933	191.464	198.847
<i>propranolol</i> ⁴	4.650.038	4.656.780	3.906.447	138.538	138.767	133.149
<i>autres</i>
<u>combi</u>	14.973.177	15.026.384	14.309.283	283.095	279.834	273.612
<i>bisoprolol</i> <i>+thiazide</i> ⁵	8.567.662	8.353.804	8.005.019	195.157	191.236	185.642
<i>autres</i>
<u>total</u>	<u>73.516.577</u>	<u>71.784.583</u>	<u>68.892.353</u>	<u>1.519.430</u>	<u>1.529.919</u>	<u>1.530.274</u>

Antagonistes du calcium

Les dépenses INAMI et les nombres de patients par an pour la classe des antagonistes du calcium sont donnés dans le Tableau ci-dessous. Les 3 antagonistes du calcium les plus utilisés sont mentionnés.

Tableau 2. Dépenses INAMI et nombre de patients pour les antagonistes du calcium

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<i>amlodipine</i> ⁶	18.669.887	14.673.912	12.041.167	300.462	295.815	289.523
<i>lercanidipine</i> ⁷	5.958.971	5.670.847	5.288.589	87.103	93.133	96.730
<i>barnidipine</i> ⁸	8.531.086	8.670.537	8.888.474	64.021	65.575	67.889
<i>autres</i>
<u>total</u>	<u>44.863.090</u>	<u>39.672.615</u>	<u>36.022.460</u>	<u>579.696</u>	<u>574.666</u>	<u>567.050</u>

² EMCONCOR, ISOTEN et génériques de bisoprolol

³ NOBITEN et génériques de nébivolol

⁴ INDERAL et génériques de propranolol

⁵ EMCORETIC, MAXOTEN et combinaisons fixes génériques

⁶ AMLOR et génériques d'amlodipine

⁷ ZANIDIP et génériques

⁸ VASEXTEN

**Diurétiques**

Les dépenses INAMI et les nombres de patients par an pour la classe des diurétiques sont donnés dans le Tableau ci-dessous. Pour les diurétiques en mono-présentation, les 3 diurétiques les plus utilisés sont mentionnés, de même pour les associations fixes de diurétiques.

Tableau 3. Dépenses INAMI et nombre de patients pour les diurétiques

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>						
<i>furosémide</i> ⁹	4.423.540	4.237.682	4.112.278	206.216	197.346	192.508
<i>bumétanide</i> ¹⁰	7.262.401	7.358.941	7.834.377	145.574	151.032	159.057
<i>spironolactone</i> ¹¹	6.214.666	6.202.243	6.182.566	153.585	152.374	152.633
<i>autres</i>
<u>combi</u>	5.464.175	5.148.123	4.961.384	179.717	170.495	162.876
<i>altizide+</i> <i>spironolactone</i> ¹²	4.077.596	3.957.067	3.911.732	121.682	117.659	115.038
<i>autres</i>
Total	<u>27.400.434</u>	<u>26.770.514</u>	<u>26.711.603</u>	<u>677.042</u>	<u>659.929</u>	<u>649.853</u>

IECA

Les dépenses INAMI et les nombres de patients par an pour la classe des IECA sont donnés ci-dessous. Aussi bien pour les présentations mono que pour les IECA combinés, les 3 molécules les plus utilisées sont mentionnées.

Tableau 4. Dépenses INAMI et nombre de patients pour les IECA

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>	42.284.427	38.963.979	37.018.726	598.354	589.790	581.437
<i>périndopril</i> ¹³	18.864.550	18.251.892	18.378.001	256.164	268.995	278.307
<i>lisinopril</i> ¹⁴	9.634.117	8.426.428	7.522.366	169.138	160.326	151.472
<i>ramipril</i> ¹⁵	10.353.835	9.499.604	8.765.818	131.999	127.018	121.847
<i>autres</i>
<u>combi</u>	30.020.053	33.070.943	35.236.053	281.138	302.184	319.235
<i>périndopril</i> <i>+amlodipine</i> ¹⁶	14.624.846	17.428.648	19.679.353	83.451	99.344	111.317
<i>périndopril</i> <i>+thiazide</i> ¹⁷	6.933.383	7.841.436	8.129.166	89.100	98.559	107.429
<i>lisinopril</i> <i>+thiazide</i> ¹⁸	4.588.770	4.027.326	3.604.687	67.852	64.379	60.603
<i>autres</i>
total	<u>72.304.480</u>	<u>72.034.922</u>	<u>72.254.779</u>			

⁹ LASIX et génériques de furosémide¹⁰ BURINEX¹¹ ALDACTONE et génériques de spironolactone¹² ALDACTAZINE¹³ COVERSYL et génériques de périndopril¹⁴ ZESTRIL et génériques de lisinopril¹⁵ TRITACE et génériques de ramipril¹⁶ COVERAM¹⁷ COVERSYL PLUS, PRETERAX et génériques de périndopril+indapamide¹⁸ ZESTORETIC et génériques de lisinopril+hydrochlorothiazide

**Sartans**

Les dépenses INAMI et les nombres de patients par an pour la classe des sartans sont donnés ci-dessous. Aussi bien pour les mono-sartans que pour les combi-sartans, les 3 molécules les plus utilisées sont mentionnées.

Tableau 5. Dépenses INAMI et nombre de patients pour les sartans

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>	43.934.245	34.871.659	27.500.953	289.376	292.700	298.914
losartan ¹⁹	8.123.506	7.831.741	6.334.525	91.964	97.742	101.873
olmésartan ²⁰	8.011.256	8.231.004	8.385.591	46.885	47.854	48.514
valsartan ²¹	4.531.890	3.527.999	2.863.172	38.041	39.574	41.374
autres
<u>combi</u>	56.339.880	55.569.856	46.528.126	264.469	271.973	276.880
losartan +thiazide ²²	4.624.207	4.257.651	3.151.514	45.085	46.651	47.654
olmésartan +amlodipine ²³	7.992.783	8.466.067	8.781.878	32.410	33.816	34.877
olmésartan +thiazide ²⁴	4.644.912	5.042.445	5.291.294	27.606	29.173	30.079
autres
<u>total</u>	<u>100.274.125</u>	<u>90.441.515</u>	<u>74.029.079</u>			

Inhibiteurs de la rénine**Tableau 6.** Dépenses INAMI et nombre de patients pour les inhibiteurs de la rénine

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
<u>mono</u>						
aliskiren ²⁵	2.636.513	2.078.250	1.723.737	10.802	8.111	6.656
<u>combi</u>						
aliskiren +thiazide ²⁶	931.928	835.405	745.477	3.843	3.308	2.914
<u>total</u>	<u>3.568.441</u>	<u>2.913.655</u>	<u>2.469.215</u>	<u>14.038</u>	<u>10.982</u>	<u>9.267</u>

¹⁹ COZAAR, LOORTAN et génériques de losartan

²⁰ BELSAR, OLMETEC et génériques de losartan

²¹ DIOVANE et génériques de valsartan

²² LOORTAN PLUS et génériques de losartan+hydrochlororthiazide

²³ FORZATEN et SEVIKAR

²⁴ BELSAR PLUS et OLMETEC PLUS

²⁵ RASILEZ

²⁶ RASILEZ HCT

Alpha-bloquants

Tableau 7. Dépenses INAMI et nombre de patients pour les alpha-bloquants

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
prazosine ²⁷	284.956	265.981	251.164	4.337	4.114	3.925

Antihypertenseurs centraux

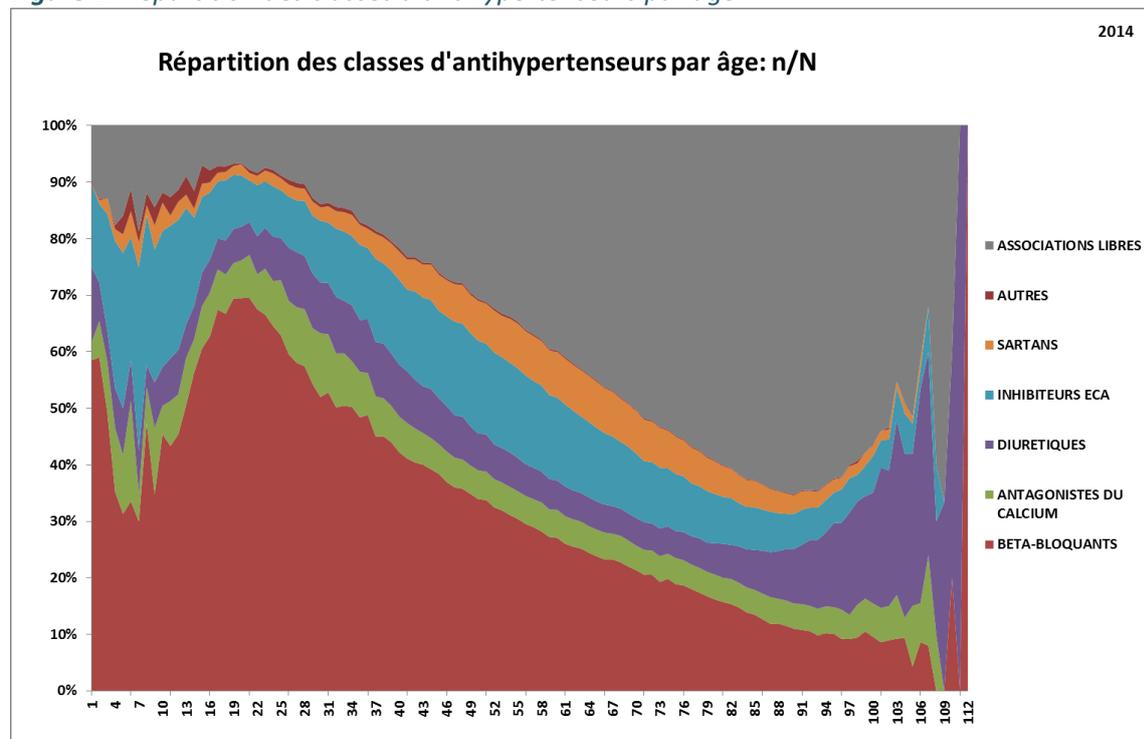
Tableau 8. Dépenses INAMI et nombre de patients pour les antihypertenseurs centraux

	Dépenses INAMI (€)			Nombre de patients (N)		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
clonidine ²⁸	332.228	318.747	306.147	9.435	9.351	9.103
moxonidine ²⁹	4.995.203	4.957.634	4.826.556	70.667	70.494	70.784
total	5.327.432	5.276.381	5.132.702	79.295	79.056	79.103

§ 2 Répartition des classes d'antihypertenseurs par âge

Le graphique ci-dessous reprend l'utilisation des antihypertenseurs par âge pour l'année 2014. Chaque groupe de patients du même âge forme 100% sur l'axe Y; l'âge est donné sur l'axe X. L'utilisation de chaque classe d'antihypertenseurs est représentée par une couleur. La prise de plusieurs classes, en association libre donc, est donnée en gris.

Figure 2. Répartition des classes d'antihypertenseurs par âge



²⁷ MINIPRESS

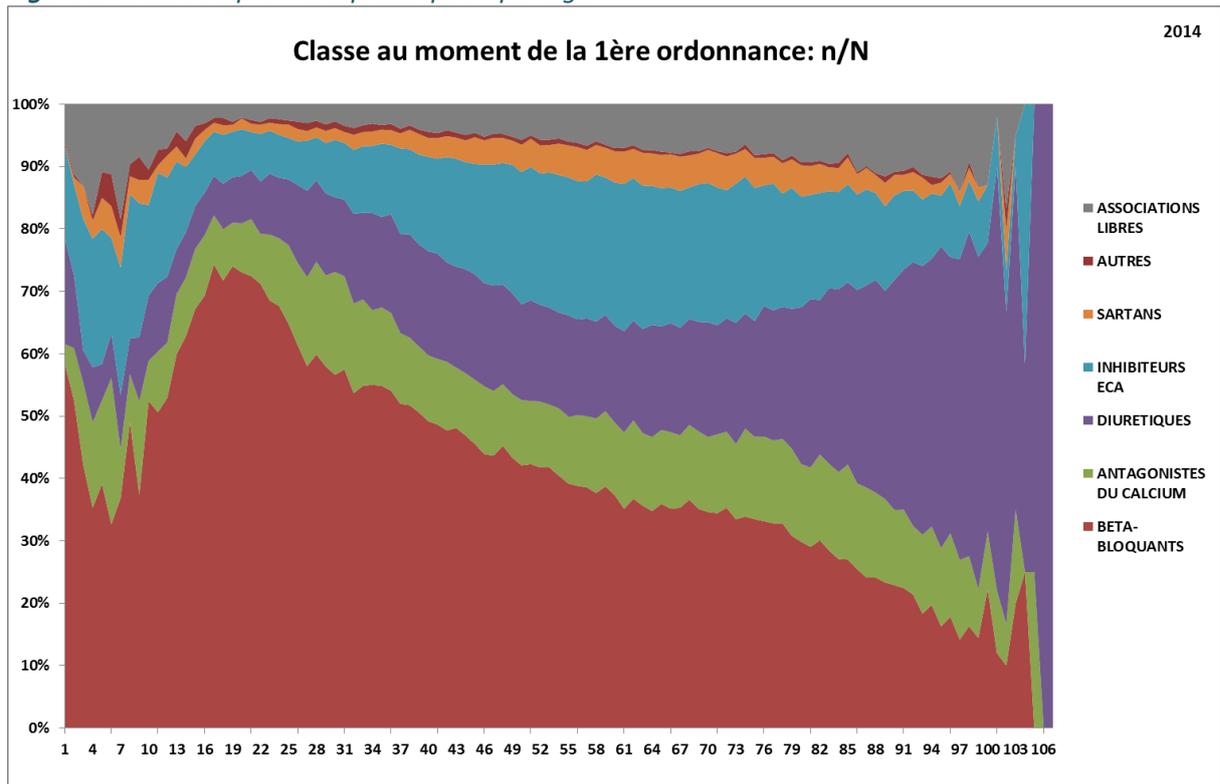
²⁸ CATAPRESSAN

²⁹ MOXON et génériques de moxonidine

§ 3 La classe d'antihypertenseurs lors de la première prescription/délivrance

Pour l'année 2014, le graphique ci-dessous donne la classe d'antihypertenseurs à l'initiation du traitement, donc à la première ordonnance (n=305.639 nouveaux patients). Il a été vérifié si le patient n'a pas reçu d'antihypertenseurs pendant les années 2012 – 2013. Tous les patients sont repartis par âge (axe X). La proportion est donnée sur l'axe Y. Chaque classe d'antihypertenseurs a sa propre couleur sur le graphique ; si le patient a commencé son traitement avec plusieurs classes d'antihypertenseurs, ceci est représenté par la couleur grise.

Figure 3. Classe de première prescription par âge



§ 4 Estimation du coût INAMI journalier par classe

Le Tableau suivant donne une estimation du coût INAMI journalier en 2014 pour chacune des classes d'antihypertenseurs. La base du calcul est la DDD = Defined Daily Dose, telle qu'établie par l'Organisation Mondiale de la Santé. Ce calcul n'est pas parfait mais il est instructif pour le jury. Il serait plus correct d'appliquer le PDD = Prescribed Daily Dose dans le calcul, mais ceci n'est pas facile à extraire de la banque de données Pharmanet.

**Tableau 9.** Coût INAMI journalier (en €) des différentes classes d'antihypertenseurs

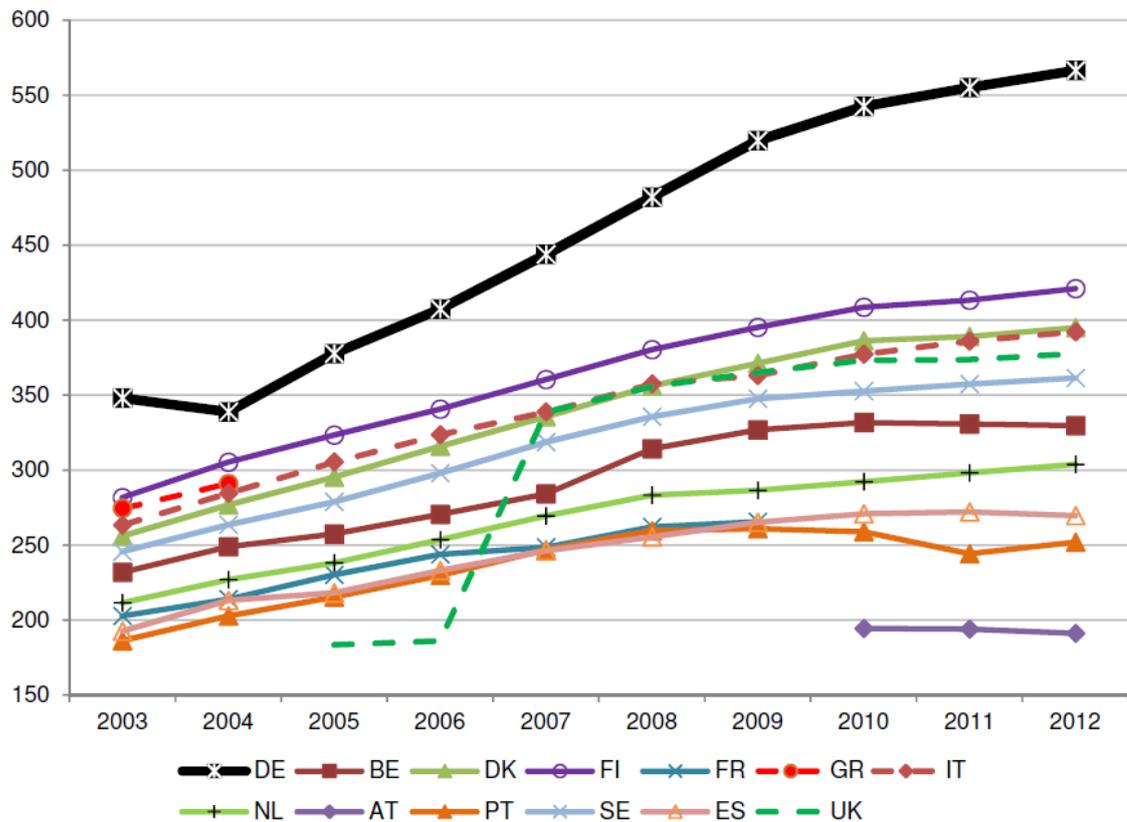
Classe d'antihypertenseurs	molécule	Coût INAMI journalier en € (sur base de la DDD)
Bêta-bloquants		Ecart: de 0,18 à 0,66 Moyenne pondérée: 0,24
<i>les 3 les plus prescrits (DDD)</i>	bisoprolol	0,25
	néivolol	0,20
	propranolol	0,27
<i>le moins cher</i>	celiprolol	0,17
Antagonistes du calcium		Ecart: de 0,12 à 0,71 Moyenne pondérée: 0,18
<i>les 3 les plus prescrits</i>	amlodipine	0,12
	lercanidipine	0,15
	barnidipine	0,35
<i>le moins cher</i>	amlodipine	0,12
Diurétiques		Ecart: de 0,06 à 0,59 Moyenne pondérée: 0,17
<i>les 3 les plus prescrits</i>	furosémide	0,13
	bumétanide	0,15
	indapamide	0,13
<i>le moins cher</i>	chlortalidone	0,06
IECA		Ecart: de 0,08 à 0,44 Moyenne pondérée: 0,13
<i>les 3 les plus prescrits</i>	perindopril	0,16
	lisinopril	0,12
	ramipril	0,09
<i>le moins cher</i>	énalapril	0,08
Sartans		Ecart: de 0,13 à 0,42 Moyenne pondérée: 0,20
<i>les 3 les plus prescrits</i>	losartan	0,15
	olmésartan	0,42
	valsartan	0,13
<i>le moins cher</i>	candésartan	0,13
Alpha-bloquants		
	prazosine	0,30
Antihypertenseurs centraux		
	clonidine	0,33
	moxonidine	0,19

§ 5 Comparaison de l'utilisation des antihypertenseurs en Belgique versus quelques autres pays (Busse 2015)

Nous donnons finalement une comparaison de l'utilisation des antihypertenseurs en Belgique par rapport à celle dans quelques pays européens. L'utilisation est exprimée en DDD/100.000 habitants et les mêmes classes d'antihypertenseurs que celles des Tableaux précédents ont été étudiées. Il s'agit d'une étude des chercheurs de la Technische Universität à Berlin.

Figure 4. Comparaison de l'utilisation d'antihypertenseurs dans différents pays européens

Abbildung 2.8 Antihypertensiva (DDD pro 1000 Einwohner pro Tag)



©Universitätsverlag der Technischen Universität Berlin

- L'utilisation belge.
Nous constatons une croissance de plus de 50 % en Belgique pendant les années 2003 – 2012. Lorsque les indépendants ont eu accès à l'assurance-maladie pour les petits risques en 2008, la courbe montre une hausse plus importante.
- Comparaison.
Tous les pays européens étudiés ont connu une croissance au cours des années. L'utilisation belge est comparable à celle de la France ou des Pays-Bas. Elle est moindre au Portugal et en Espagne, mais elle est plus importante dans les pays scandinaves. La raison d'une utilisation fort importante en Allemagne n'a pas été trouvée par les chercheurs allemands et reste donc inexplicée.



Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 5 novembre 2015, le jury est parvenu aux conclusions suivantes :

1. Diagnostic

Quelles sont les techniques validées pour la mesure des chiffres de pression artérielle et quels sont les normes et seuils diagnostiques pour ces techniques ?

1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

La "CHEP Hypertension 2015 guideline" définit différents seuils de diagnostic de l'hypertension en fonction de la technique de mesure utilisée :

Quatre approches peuvent être appliquées pour mesurer la pression artérielle :

- Office blood pressure measurement (OBPM) (mesure de la pression artérielle au cabinet médical) : la mesure à l'aide d'appareils électroniques (oscillométriques) au niveau du bras est préférée à la mesure par l'auscultation (Grade C) (sauf spécifié autrement, dès lors, l'OBPM fait référence, dans le guide de pratique clinique CHEP, à la mesure électronique [oscillométrique]). En utilisant la moyenne OBPM, une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg est élevée et une PAS entre 130-139 mmHg et/ou une PAD entre 85-89 mmHg est élevée-normale (Grade C).
- Automated office blood pressure (AOBP) (mesure automatisée de la pression artérielle au cabinet médical) : En utilisant la technique AOBP, une PAS moyenne affichée ≥ 135 mmHg ou une PAD ≥ 85 mmHg est élevée (Grade D).
- Ambulatory blood pressure measurement (ABPM) (mesure ambulatoire de la pression artérielle) : En utilisant la technique ABPM, les patients peuvent être diagnostiqués comme hypertendus si la PAS moyenne en éveil est ≥ 135 mmHg ou si la PAD est ≥ 85 mmHg ou si la PAS moyenne sur 24 heures est ≥ 130 mmHg ou si la PAD est ≥ 80 mmHg (Grade C).
- Home blood pressure measurement (HBPM) (mesure de la pression artérielle à domicile) : Les patients peuvent être diagnostiqués comme hypertendus si la PAS moyenne ≥ 135 mmHg ou si la PAD est ≥ 85 mmHg (Grade C). Si l'OBPM est élevée et la pression artérielle moyenne au domicile est $< 135/85$ mm Hg, il est recommandé soit de répéter le monitoring au domicile pour confirmer que la pression artérielle au domicile est $< 135/85$ mmHg, soit d'effectuer une ABPM de 24 heures pour confirmer que l'ABPM moyenne sur 24 heures est $< 130/80$ mmHg et que l'ABPM moyenne en éveil est $< 135/85$ mmHg avant de diagnostiquer une hypertension par effet blouse blanche (Grade D).

Les différents guides de pratique clinique emploient des définitions de l'hypertension et de la pression artérielle normale légèrement différentes les unes des autres. Certains préfèrent n'employer que deux catégories, d'autres emploient jusqu'à 7 catégories différentes pour couvrir le spectre complet des valeurs de pression artérielle. La plupart des guides de pratique clinique définissent l'hypertension comme $\geq 140/90$ mmHg, chiffres mesurés dans le cabinet du médecin. À l'exception de CHEP, aucun niveau de preuve (« level of evidence ») n'est donné pour ces définitions.

**Tableau 10.** Summary of categories of blood pressure values, as defined by selected guidelines

Definition of hypertension				
Guideline	Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
CHEP	High-normal	130-139 (OBPM)	And/or	85-89 (OBPM)
	High (hypertensive)	≥140 (OBPM) ≥135 (AOBP, ABPM, HBPM) ≥130 (ABPM24h)	And/or	≥90 (OBPM) ≥85 (AOBP, ABPM, HBPM) ≥80 (ABPM24h)
Domus	Hypertension	≥140	And/or	≥90
	Severe hypertension	≥180	And/or	≥110
	Isolated systolic hypertension	≥140	And	<90
ESH/ESC	Optimal	<120	And	<80
	Normal	120-129	And/or	80-84
	High normal	130-139	And/or	85-89
	Grade 1 hypertension	140-159	And/or	90-99
	Grade 2 hypertension	160-179	And/or	100-109
	Grade 3 hypertension	≥180	And/or	≥110
	Isolated systolic hypertension	≥140	And	<90
JNC-8	Hypertension	≥140	And/or	≥90
NICE	Grade 1 hypertension	140-159	And/or	90-99
	Grade 2 hypertension	≥160	And/or	100

OBPM= Office blood pressure measurement; AOBP= Automated office blood pressure; ABPM= Ambulatory blood pressure measurement; HBPM= Home blood pressure measurement; ABPM24h= 24-hour ambulatory blood pressure measurement

1.1.2. Que disent les études ?

Il n'y a pas eu de recherche par le groupe bibliographique.

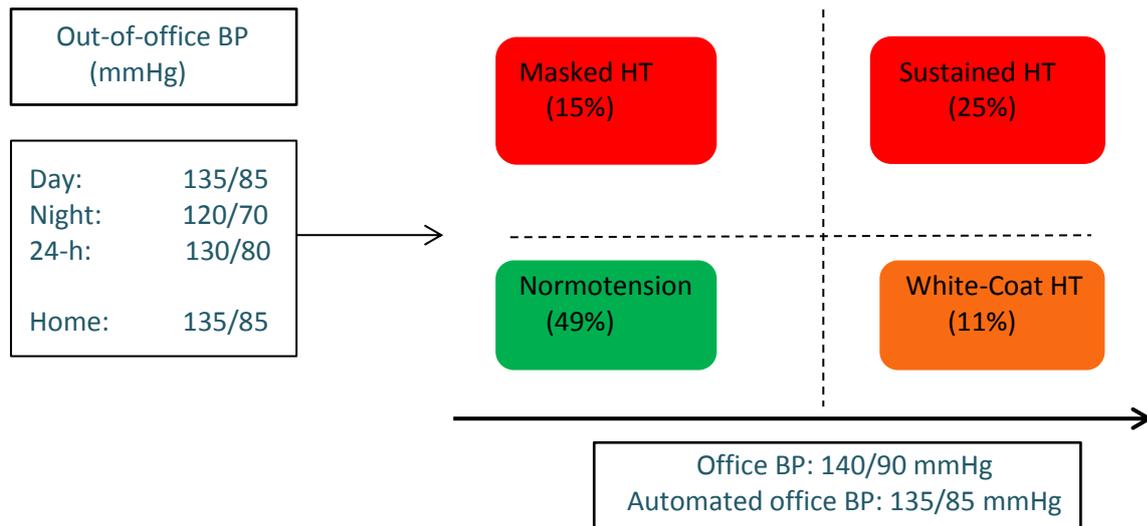
1.2. Avis de l'expert (Staessen 2015)

L'utilisation rationnelle de médicaments pour le traitement de l'hypertension commence inévitablement par une mesure précise de la pression artérielle. Des études événementielles indiquent de manière écrasante que le monitoring ambulatoire de la pression artérielle est une condition préalable en vue de définir les risques et d'identifier le besoin d'initier ou d'ajuster un traitement au moyen d'antihypertenseurs. Le monitoring ambulatoire de 24 heures est la mesure de la pression artérielle par excellence et concerne des éléments majeurs non couverts par le monitoring de la pression artérielle à domicile, comme le diagnostic fiable de l'hypertension nocturne (la période de la journée au cours de laquelle la pression artérielle est la plus prédictive d'une issue cardiovasculaire défavorable), l'hypotension ou l'hypertension masquée, une situation qui touche 15% des populations générales et qui comporte un risque égal à celui de l'hypertension en cas de mesure au cabinet et hors cabinet. Par ailleurs, la pression artérielle ambulatoire de 24 heures est efficace en termes de coûts. Les dispensateurs de soins devraient dès lors faciliter l'accès à cette technique au niveau des soins de première ligne et des soins spécialisés. En outre, des critères axés sur les résultats justifient de simples seuils de pression artérielle qui peuvent s'appliquer aux deux sexes et à travers toutes les catégories d'âge. Ces seuils peuvent être réduits de 10 mmHg pour la systolique et 5 mmHg pour la diastolique chez des patients à haut risque. Chez les patients très âgés, en l'absence de preuve de niveau élevé en faveur d'un traitement hors observation, la retenue



devrait guider les décisions à prendre en matière de traitement. En conclusion, accroître le dépistage de l'hypertension, cause majeure de mortalité cardiovasculaire à l'échelle mondiale, requiert une mesure précise de la pression artérielle pour le diagnostic et la gestion de l'affection. Cela n'est pas possible sans monitoring ambulatoire. De simples objectifs de pression artérielle devraient aider les cliniciens, l'arbre cachant la forêt lorsqu'ils se trouvent face à l'afflux de seuils divers de pression artérielle proposés.

Figure 5. Masked Hypertension (MH) Cross-classification



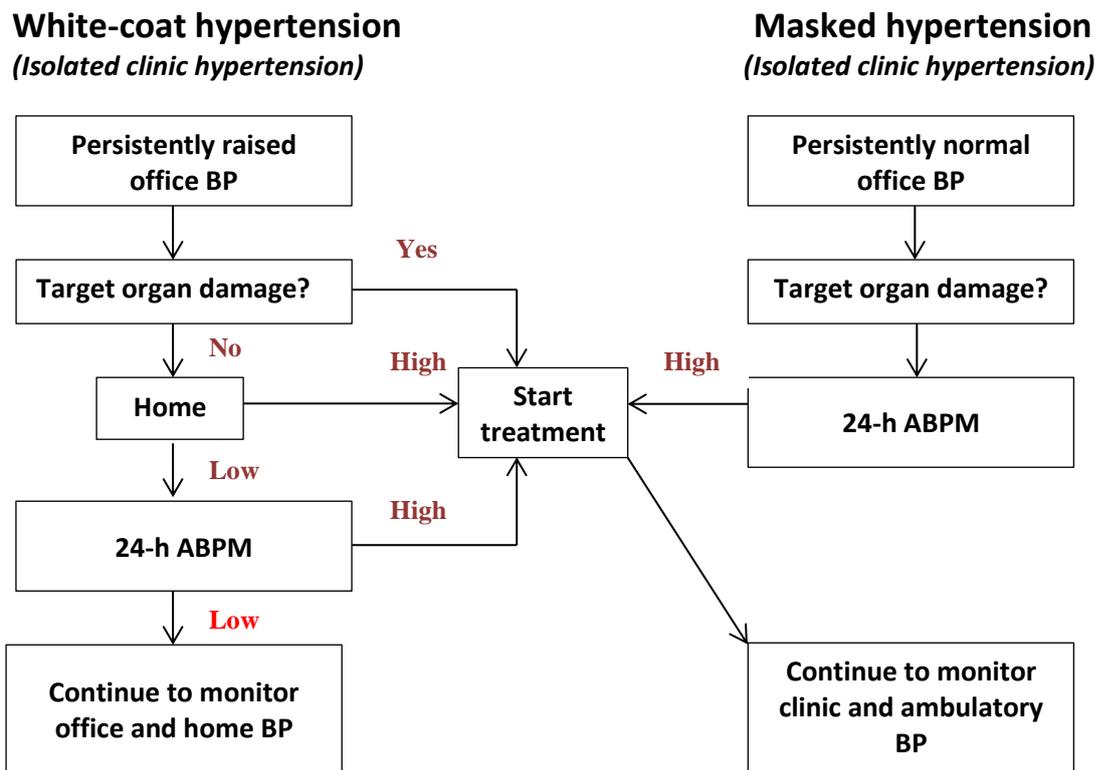
HT = hypertension; BP= Blood pressure

Tableau 11. Facteurs de risque pour hypertension masquée (MH)

MH Facteur de risque	Facteurs de risque pour hypertension masquée (Brguljan 2014)			
	Odds	Sensibilité	Spécificité	Misclassified
Pré-hypertension	5,1 (4,3-6,0)	82%	53%	42%
Âge ≥ 40 ans	2,5 (2,1-2,9)	79	39	53
IMC ≥ 25 kg/m ²	2,0 (1,8-2,3)	64	56.	42
Alcool	1,9 (1,7-2,2)	60	52	43
Diabète	1,8 (1,3-2,4)	6	96	21
Sevrage tabagique	1,5 (1,3-1,7)	39	70	36



Figure 6. Strategy of blood pressure monitoring (Staessen 2003)



Conclusions

Le message à retenir de cette étude est que le monitoring ambulatoire de la pression artérielle est la technique par excellence pour la mesure de la pression artérielle en vue du diagnostic de l'hypertension et pour décider d'initier ou d'ajuster un traitement par antihypertenseurs. Dans un domaine où le coût des équipements requis pour le monitoring ambulatoire est décroissant, les dispensateurs de soins devraient faciliter un accès généralisé à cette technologie par excellence sans limitations en termes de fréquences d'enregistrements. La seule condition ne souffrant aucun compromis est que les médecins et les praticiens de l'art infirmier, que ce soit en soins de première ligne ou en soins spécialisés, prouvent qu'ils aient acquis le savoir-faire nécessaire pour comprendre les principes des mesures de la pression artérielle, le placement du brassard, la fonction de monitoring et l'analyse, et l'interprétation des enregistrements ambulatoires de pression artérielle. Le monitoring de la pression artérielle à domicile est une approche alternative qu'il convient d'envisager mais il ne peut remplacer le monitoring ambulatoire. Une phrase résume le tout : *accroître le dépistage de l'hypertension, cause majeure de mortalité cardiovasculaire à l'échelle mondiale requiert une mesure précise de la pression artérielle pour le diagnostic et la gestion de l'affection*. Cela est tout simplement impossible sans monitoring ambulatoire de la pression artérielle. Enfin, de simples objectifs de pression artérielle devraient aider les cliniciens, l'arbre cachant la forêt lorsqu'ils se trouvent face des seuils divers de pression artérielle proposés.

1.3. Conclusion du jury

La pression artérielle peut être mesurée au moyen de quatre techniques différentes :

- Mesure de la pression artérielle au cabinet médical (Office blood pressure measurement (OBPM)) : c'est la mesure classique au cabinet.



- Mesure automatisée de la pression artérielle au cabinet médical (Automated office blood pressure (AOBP)) : il s'agit d'une mesure électronique répétée pendant une longue période dans une chambre paisible où le patient se trouve seul.
- Mesure de la pression artérielle à domicile (Home blood pressure measurement (HBPM)) : mesures régulières à domicile, par le patient lui-même et au moyen d'un tensiomètre électronique.
- Mesure ambulatoire de la pression artérielle (Ambulatory blood pressure measurement (ABPM)) : méthode non invasive utilisée pour obtenir des mesures de la pression artérielle sur une période de 24 heures alors que le patient se trouve dans son propre environnement.

Afin de mesurer correctement la pression artérielle (OBPM), le jury renvoie au rapport d'une réunion de consensus préalable et au guide de pratique clinique de Domus Medica.

http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_19991026.pdf p.11

Les conditions d'une mesure techniquement adéquate doivent être respectées. – Position assise après quelques minutes de repos – Position couchée et ensuite position debout en cas de suspicion de labilité tensionnelle ou d'hypotension orthostatique – Aux deux bras, au moins lors d'une première mesure – Manchette adaptée au diamètre du bras – Manchette à hauteur du cœur – Pression à la première apparition des bruits pour la systolique, pression à la disparition des bruits pour la diastolique – En cas d'asymétrie tensionnelle, prendre en compte la pression du bras donnant les mesures les plus élevées – Plusieurs mesures au cours d'une même consultation et plusieurs consultations distinctes sont généralement nécessaires.

http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/Recommandations_de_bonne_pratique/Hypertension_2009.pdf p. 343

Tableau 1 : recommandations pour la mesure de la pression artérielle de manière conventionnelle. • Ne pas boire de café ni fumer durant la demi-heure précédant la mesure. • Période de calme pour le patient au moins 5 minutes avant la mesure. • Patient assis sur une chaise ; bras dénudé et détendu. Coude plié, Brassard à hauteur du cœur. • Mesurer en premier lieu la différence de pression aux deux bras. Si cette différence est supérieure à 10 mmHg, toujours utiliser ensuite le bras présentant la pression la plus élevée. • Brassard de taille appropriée. La partie gonflable doit être de 13 à 15 cm de large et de 30 à 35 cm de long. Sa surface doit couvrir au moins 80% du bras. • Déflation lente du brassard : 2 mmHg par seconde. • Minimum de deux mesures sur une période d'au moins trois minutes et calcul de la valeur moyenne. • La pression artérielle systolique est donnée par les premiers bruits de Korotkoff (phase I) tandis que la pression artérielle diastolique correspond à la disparition des bruits (phase V). • Déterminer d'abord l'ordre de grandeur de la pression artérielle systolique, en palpant le pouls radial. • Chez les personnes âgées, la pression est toujours prise en position debout afin d'exclure une hypotension orthostatique.

La mesure de la pression artérielle au moyen d'appareils électroniques (oscillométriques) à placer au bras est préférable à l'auscultation (*GRADE C, forte recommandation*).

En cas de mesure de chiffres plus élevés de la pression artérielle au cabinet (OBPM et AOBP), une confirmation supplémentaire au moyen d'une mesure de la pression artérielle à domicile (Home blood pressure measurement (HBPM)) par le patient lui-même et au moyen d'un tensiomètre électronique s'avère indiquée afin d'exclure l'hypertension de la blouse blanche. (*GRADE C, forte recommandation*)



En cas de pressions normales constatées au moyen d'un OBPM, AOBP ou HBPAM, un ABPM peut être envisagé, en cas de risque cardiovasculaire très élevé et/ou lésion organique (par ex. hypertrophie du ventricule gauche), pour la recherche d'une hypertension masquée éventuelle.

(Avis d'expert, faible recommandation)

Le jury constate qu'il n'existe aucune preuve concernant le traitement de l'hypertension masquée basée sur des RCTs sur des critères cliniques et que l'ABPM n'est pas remboursé en Belgique.

En ce qui concerne les normes de diagnostic et les valeurs seuils, le jury est d'accord avec la conclusion du groupe bibliographique sur la définition de l'hypertension :

Les différents guides de pratique clinique emploient des définitions de l'hypertension et de la pression artérielle normale légèrement différentes les unes des autres. Certains préfèrent n'employer que deux catégories, d'autres emploient jusqu'à sept catégories différentes pour couvrir le spectre complet des valeurs de pression artérielle. **La plupart des guides de pratique clinique définissent l'hypertension comme une valeur de pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg, chiffres mesurés dans le cabinet du médecin. - Le jury est d'accord avec cette définition. - À l'exception de CHEP, aucun niveau de preuve ("level of evidence") n'est donné pour ces définitions.**

En ce qui concerne les "valeurs normales" pour HBPM et ABPM, le jury ne retrouve dans le dossier que des valeurs dans le guide de pratique clinique CHEP et chez l'expert (Staessen) qui citent tous les deux les valeurs suivantes : pour HBPM $<135/85$ mmHg et pour ABPM $<130/80$ mmHg (moyenne sur 24 heures). Tous les autres guides de pratique clinique ne se prononcent pas.



2. Traitement non médicamenteux

Quelles sont les mesures non médicamenteuses (hygiène de vie, consommation de sel, poids...) à recommander en prévention et pour le traitement de l'hypertension artérielle ?

2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Il n'y a pas de données de littérature disponibles dans la recherche effectuée pour ce consensus.

2.2. Avis de l'expert (Krzyszinski 2015)

2.2.1. Introduction

L'hypertension artérielle affecte approximativement un quart de la population générale et constitue une condition pathologique exposant à un risque d'hospitalisation, de complications cardiovasculaires et rénales et à une mortalité globale accrue.

Le traitement comprend des médicaments antihypertenseurs, mais, selon les directives internationales de traitement de l'hypertension artérielle, les mesures hygiéno-diététiques constituent la base de la prise en charge des patients hypertendus (ESH/ESC 2013).

L'objet de cette revue est de répondre à la question : quelles sont les mesures non médicamenteuses à recommander en prévention et pour le traitement de l'hypertension artérielle ?

Il ressort à la lecture de la littérature que 5 facteurs répondent à ces critères reposant sur de nombreuses études d'observation et d'intervention concordantes et de données physiopathologiques fournissant des mécanismes possibles aux phénomènes observés.

Seront abordés successivement les effets de la perte de poids par la diététique, de l'activité physique, de la réduction des apports alimentaires en sodium et de l'augmentation de ceux en potassium et de la réduction de la consommation d'alcool. Les preuves scientifiques pour d'autres facteurs potentiels pris individuellement, tels que la gestion du stress, la réduction de la consommation de café, l'augmentation de celle de thé, d'ail, de fibres alimentaires, de calcium ou de magnésium sont insuffisantes à ce jour et ne seront pas abordées dans cette revue. Ne sera pas non plus abordé le tabagisme, facteur d'hypertension en aigu et cause bien connue de pathologie vasculaire et d'hypertension plus sévère. Son arrêt fait en effet partie des mesures incontournables.

Nous essaierons d'abord pour chaque paramètre nutritionnel ou de style de vie modifié individuellement d'établir son mécanisme d'action, son efficacité sur la baisse de pression artérielle et les recommandations dans le domaine à proposer à un hypertendu.

Nous essaierons ensuite de chercher si l'application simultanée de plusieurs mesures hygiéno-diététiques a un effet additif sur la baisse de pression artérielle.

Enfin, la possibilité que ces mesures puissent prévenir le développement de l'hypertension artérielle sera envisagée, notamment dans des familles à risque ou pour des niveaux de pression artérielle à la limite de la définition de l'hypertension artérielle.



2.2.2. Hypertension artérielle, surpoids et obésité

2.2.2.1. La prévalence de l'hypertension artérielle selon l'indice de masse corporelle (IMC exprimée en kg/m^2) est élevée et augmente de façon exponentielle avec cet IMC. Cependant, l'association entre obésité et hypertension montre une variabilité individuelle importante due à des facteurs génétiques, des facteurs hormonaux (différence selon le genre) ou encore selon la distribution des graisses. Il est par ailleurs connu que si le sujet obèse devient hypertendu, la résistance au traitement médicamenteux est accrue.

2.2.2.2. De multiples mécanismes d'action expliquent la genèse de l'hypertension artérielle en présence d'un excès de poids, notamment l'activation du système nerveux sympathique et du système rénine-angiotensine-aldostérone, l'altération de la fonction endothéliale, l'hyperinsulinisme, l'augmentation de la production de leptine. Ceci conduit à la fois à une vasoconstriction, à une rétention hydrosodée et à un haut débit cardiaque favorisant le développement de l'hypertension artérielle avec élévation de la précharge et de la post charge cardiaques. Cette hypertension est particulièrement fréquente chez les sujets qui ont une obésité viscérale.

2.2.2.3. Analysons quelques études quant à l'effet de la perte pondérale sur la pression artérielle

2.2.2.3.1. Une méta-analyse regroupant 25 études randomisées, réalisées entre 1966 et 2002, portaient sur 4.874 participants, la moitié étant hypertendus, et 25% de l'ensemble de ces patients étaient traités par des médicaments antihypertenseurs. Ce travail a montré que la perte de poids de 1 kg s'accompagnait d'une réduction de pression systolique de 1,1 mmHg et de pression diastolique de 0,9 mmHg. En moyenne ces études ont duré 35 semaines s'échelonnant de 8 à 260 semaines. La baisse de pression artérielle était corrélée à la perte de poids et cette réduction de pression était plus importante chez les patients traités avec médicaments antihypertenseurs. Dans cette méta analyse, les abandons étaient inférieurs à 5%. Il n'y avait pas de différence dans la réponse selon l'âge (plus jeune ou plus âgé que 45 ans) ou le genre. Relevons que la perte de poids était obtenue soit par la diététique seule, soit par la stimulation de l'activité physique, soit par la combinaison des deux méthodes. C'était surtout cette combinaison qui a apporté le meilleur résultat en termes de baisse de pression artérielle (Neter 2003).

2.2.2.3.2. Ce rapport de 1 mmHg de baisse de pression artérielle / 1 kg de poids perdu a surtout été observé dans des études à court terme. Lorsqu'on prend des études à plus long terme (plusieurs mois voire plusieurs années), cette relation 1 pour 1 est atténuée, la baisse de pression artérielle étant souvent plus faible. Par ailleurs au fil du temps la perte de poids observée tend aussi à s'atténuer avec une récupération progressive du poids initial. Cette perte d'effet sur le poids est bien connue et pose le problème de la motivation au long cours pour le suivi de ces mesures diététiques. En 2009, une étude systématique des données de la littérature s'intéressant à l'effet au long cours (au moins 2 ans) de la perte de poids sur la pression artérielle a montré, chez des sujets obèses avec un IMC $< 35 \text{ kg}/\text{m}^2$, âgés entre 18 et 65 ans, qu'une application de conseils diététiques pour perdre du poids s'accompagnait de résultats variables selon les études : la variation pondérale pouvait aller de -11 kg à +4 kg avec variation de la pression systolique allant de -13 à +6 mmHg et de la pression diastolique allant de -7 à +2 mmHg.

2.2.2.3.3. En 2011, une nouvelle revue systématique des études sur l'effet de la perte de poids dans l'hypertension artérielle a été menée (Siebenhofer 2011). Cette analyse, à partir de 8 études contrôlées randomisées comprenant 2.100 patients obèses hypertendus, âgés entre 45 et 66 ans, et suivis de 6 à 36 mois, a montré que la perte de poids s'accompagnait d'une baisse moyenne de pression systolique de 4,5 mmHg (IC -7,2 à -1,8) et de pression diastolique de 3,2 mmHg (IC -4,8 à -1,5) (données fournies seulement dans 3 études sur huit) pour une perte de poids moyenne de 4 kg fournie dans 5 études (-4,8 à -3,2 Kg). Il n'y avait pas d'études sur la morbi-mortalité et aucune information sur les effets indésirables de la diététique n'était disponible.



2.2.2.3.4. Si les directives internationales de prise en charge de l'hypertension recommandent systématiquement de tenter une perte pondérale chez le sujet en excès de poids ou obèse avec hypertension artérielle, elles ne fournissent pas la méthode à suivre pour y arriver. Ceux qui parviennent à perdre du poids et à conserver cet effet au long cours ont un effet antihypertenseur qui aide à l'efficacité des médicaments contre l'hypertension par rapport à ceux dont le poids évolue progressivement vers une nouvelle hausse. Il faut probablement associer restriction calorique à activité physique pour y arriver (Miller 2002).

2.2.3. L'exercice physique et l'hypertension artérielle

2.2.3.1. Le risque de développer une hypertension artérielle est majoré chez les patients sédentaires, avec ou sans surpoids. Plus le niveau de condition physique est élevé et moins fréquente est l'hypertension artérielle (Huai 2013).

2.2.3.2. Chez l'hypertendu, le niveau de pression peut s'abaisser lors d'un programme d'exercice physique. La baisse de pression artérielle au repos est d'autant plus nette que l'activité physique est menée régulièrement. Si la pratique d'une activité physique est quotidienne, la baisse de pression artérielle est significativement plus importante que si elle est pratiquée 3 fois/semaine, fréquence elle-même plus efficace pour abaisser la pression artérielle que la sédentarité complète.

2.2.3.3. Pour expliquer la réduction de pression artérielle induite par l'activité physique, il faut faire intervenir la baisse des résistances vasculaires périphériques par amélioration de la fonction endothéliale, et celle de la fréquence cardiaque. Parallèlement à cette amélioration hémodynamique, on observe une réduction de l'insulino-résistance, des triglycérides et une élévation du taux d'HDL cholestérol.

2.2.3.4. Ces effets hémodynamiques et métaboliques sont notés principalement lorsque le sport est pratiqué selon le mode dynamique aérobique, comme le sport d'endurance (marche rapide, course à pied, vélo, natation). Dans une méta-analyse (Cornelissen 2005), ce type d'activité physique dynamique diminuait la pression artérielle de 6,9 mmHg pour la systolique et de 4,9 mmHg pour la diastolique chez l'hypertendu. La réduction de pression artérielle était en relation avec une diminution de l'activité adrénérgique et du système rénine-angiotensine. Elle s'accompagnait d'un ralentissement cardiaque au repos, d'une réduction du poids de 1,2 kg et de circonférence abdominale de 2,8 cm et d'une amélioration des signes d'insulino-résistance. L'effet semblait lié à la fréquence hebdomadaire.

2.2.3.5. Il est bien admis maintenant que l'exercice physique fait partie des mesures de prévention primaire et secondaire de l'hypertension artérielle. La prescription idéale de l'activité est de la pratiquer si possible tous les jours de la semaine à une intensité modérée de 40 à 60% de la réserve en oxygène. La durée de l'activité quotidienne doit être de minimum 30 minutes, en une fois ou sur plusieurs moments dans la journée. L'activité principale devrait être une activité physique d'endurance agrémentée par moment par des exercices dits de résistance qui semblent aussi efficaces en association.



2.2.4. Hypertension artérielle et restriction sodée

2.2.4.1. La relation entre sel (NaCl) et pression artérielle reste controversée malgré de très nombreux travaux depuis plus d'un siècle sur le sujet. Cette discussion entre les partisans d'une restriction sodée et leurs opposants se situe d'abord dans la proposition d'une limitation en sel dans la population générale, risquant pour certains des opposants de cette mesure d'augmenter le risque cardiovasculaire suite à des réponses endocriniennes et métaboliques défavorables pour la santé et d'autre part cette controverse trouve une partie de l'explication dans le fait de l'existence seulement chez certains patients hypertendus d'une sensibilité au sel qui permet d'abaisser significativement leur niveau de pression artérielle lors d'une restriction sodée contrairement à d'autres hypertendus qui voient leur pression artérielle inchangée voire majorée en présence de cette limitation en sel.

Plusieurs hypothèses ont été formulées parmi lesquelles les patients hypertendus ont une hyperactivité des systèmes sympathique et rénine-angiotensine. Ces patients ont aussi souvent une hyperuricémie et consomment assez peu de potassium. Ceci génère une vasoconstriction rénale qui diminue l'excrétion sodée. Secondairement, des altérations glomérulaires et tubulaires se développent avec apparition d'une sensibilité au sel. Cette dernière est particulièrement notée chez les personnes âgées et/ou de race noire, chez les patients très hypertendus ou qui consomment beaucoup de sel et est atténuée lors d'une consommation accrue en potassium, comme confirmé récemment (Mente 2014).

2.2.4.2. He et McGregor, en 2013, ont présenté la revue des effets à long terme d'une réduction modérée du sel sur la pression artérielle (He 2013). Les objectifs de cette méta-analyse étaient de tester les effets à long terme d'une réduction modérée du sel sur la pression artérielle, d'établir une courbe dose/réponse entre sodium alimentaire et pression artérielle, de tenter de rechercher à nouveau les signes de sensibilité au sel (selon le genre ou la race) et de tester s'il y avait des effets métaboliques et endocriniens délétères de la réduction sodée modérée. Les résultats principaux de cette méta-analyse portant sur 34 études, comprenant 3.230 participants et dont la durée dépassait au moins 4 semaines, ont montré qu'une réduction moyenne du sodium urinaire de 75 mmol/24 heures (-4,4 g de sel) était associée à une baisse de pression artérielle systolique de 4,2 mmHg (IC 5,2-3,2), et diastolique de 2,1 mmHg (IC 2,7-1,4). Cet effet était plus marqué chez les hypertendus par rapport aux normotendus (respectivement -5,4/2,8 mmHg contre -2,4/1 mmHg). Une méta-régression de ces études a permis de confirmer que l'âge avancé, la race noire, le niveau de pression artérielle et l'amplitude des changements du sodium urinaire sur 24 heures étaient significativement associés à une plus grande réduction de la pression artérielle lors de la restriction sodée. En ce qui concerne les conséquences métaboliques, il y a eu bien sûr une légère activation de l'activité rénine et une hausse du taux d'aldostérone ainsi que de l'activité du système sympathique, mais il n'y a pas eu de changement au niveau des paramètres lipidiques, montrant ainsi la relative neutralité métabolique de cette restriction sodée modérée. La réduction sodée améliore, par ailleurs, l'efficacité des agents antihypertenseurs.

2.2.4.3. Par ailleurs, tenant compte des données de l'étude INTERSALT, étude transversale portant sur plus de 10.000 personnes recrutées à travers le monde et âgées de 20 à 59 ans, il a été constaté que l'augmentation de pression systolique moyenne entre 25 et 55 ans était majorée de 10 mmHg si l'apport quotidien en NaCl était accru de 100 mmol (5,7 g) (Intersalt Cooperative Research Group 1988).

2.2.4.4. Donc les recommandations actuelles sur la limitation du sel chez le patient hypertendu sont d'atteindre un apport maximum de 6 g de NaCl par jour (100 mmol/jour). Les efforts sont à produire par l'industrie alimentaire pour réduire de 40% l'ajout de sel dans la préparation des aliments et par le patient pour limiter de 40% l'apport de sel ajouté par la réduction de l'usage de la salière à table ou lors de la cuisson et le choix des aliments.



2.2.5. Hypertension artérielle et consommation de potassium

2.2.5.1. Notre alimentation moderne a tendance à privilégier la consommation de sel au détriment de la consommation de potassium. Ce déséquilibre favorise au niveau cellulaire une accumulation de sodium et de calcium favorisant la vasoconstriction et, au niveau rénal, la rétention rénale de sodium avec tendance à l'expansion du volume extracellulaire. En fait, l'apport en potassium joue un grand rôle dans le contrôle de la pression artérielle, avec un effet étroitement lié et inverse à celui du sodium. Les reins ont été préparés en quelque sorte, à l'époque où l'alimentation de l'homme était très pauvre en sodium et riche en potassium, à sécréter du potassium et à limiter au maximum les pertes de sodium.

2.2.5.2. L'étude INTERSALT (Intersalt Cooperative Research Group 1988) avait noté que l'élimination urinaire de potassium était inversement reliée à la pente d'augmentation de la pression artérielle avec l'âge. L'analyse des premières études randomisées contrôlées portant sur un supplément en potassium alimentaire et menées chez 425 sujets hypertendus non traités, âgés de plus de 18 ans et suivis pendant 8 à 16 semaines, notait une baisse de pression artérielle de 3,9 mmHg pour la systolique, et de 1,5 mmHg pour la diastolique, mais cette diminution a été statistiquement non significative. Sur ces 5 études, 2 seulement étaient réalisées en double aveugle et donc jugées de qualité relativement faible.

Récemment Binia et al. ont refait une méta-analyse des nouvelles études randomisées à propos de la consommation alimentaire quotidienne en potassium et surtout de l'impact du rapport Na/K (sodium/potassium) urinaire sur la pression artérielle (Binia 2015). Ce travail, portant sur 15 études, a permis de constater une baisse de pression artérielle significative tant systolique (-6,8 mmHg) que diastolique (-4,6 mmHg) chez les hypertendus qui ne prenaient pas de médicaments antihypertenseurs. Les effets étaient particulièrement significatifs lorsque le rapport urinaire quotidien Na/K s'abaissait suite à une élévation du potassium urinaire, traduisant bien l'apport supplémentaire en potassium. Cet effet du potassium sur la pression était d'autant plus net que l'apport en sodium était élevé, comme confirmé récemment (Mente 2014).

2.2.5.3. Il est donc actuellement conseillé d'apporter plus de potassium dans l'alimentation, sous forme de fruits et de légumes chez les patients hypertendus, notamment non traités par médicaments, particulièrement chez ceux chez qui la consommation de sodium est difficile à réduire. La consommation de produits frais est importante car le potassium est naturellement présent en grande quantité dans les aliments, mais en partie perdu lors de la transformation de ces derniers. A l'inverse, le chlorure sodique est présent en faible quantité dans les aliments naturels mais est ajouté dans la plupart des aliments transformés. Il faut essayer de situer chaque personne hypertendue quant à ses apports habituels en sodium et potassium. Malheureusement, le dosage urinaire du sodium et du potassium nécessite plusieurs collectes d'urines de 24 heures pour apprécier l'apport habituel, ce dernier pouvant varier grandement d'un jour à l'autre chez un individu donné. L'idéal serait un rapport urinaire sodium/potassium proche de 1, soit une limitation du sodium alimentaire à 100 mmoles/jour et un apport en potassium d'au moins 90 mmoles/jour.

2.2.6. Hypertension artérielle et consommation d'alcool

2.2.6.1. Il est connu de longue date que la consommation régulière et importante d'alcool s'accompagne d'une augmentation de pression artérielle tant chez l'homme que chez la femme avec une relation directe significative entre l'incidence de l'hypertension et la quantité d'alcool ingéré. L'effet hypertenseur de l'alcool est uniquement dû à l'éthanol et ne dépend que de la dose, quelle que soit la nature des boissons alcoolisées. Cette augmentation de la pression apparaît dès que la consommation dépasse 2 verres d'alcool par jour (20 g d'éthanol).



2.2.6.2. Les mécanismes responsables de l'effet hypertenseur de l'alcool passent par la formation d'acétaldéhyde, agent vasoconstricteur et métabolite de l'alcool qui a, par ailleurs, lui-même un effet hypertenseur par stimulation des systèmes sympathique et rénine-angiotensine.

2.2.6.3. Une méta-analyse de 15 essais contrôlés randomisés portant sur plus de 2.200 personnes, indique qu'une réduction moyenne de 2/3 de la consommation d'alcool pendant quelques semaines chez des consommateurs réguliers fait baisser la pression systolique de 3,3 mmHg et la diastolique de 2,1 mmHg. Cette baisse tensionnelle est en relation directe avec la réduction de cette consommation en éthanol (Xin 2001). L'effet de l'alcool sur la pression est, par ailleurs, rapidement réversible.

2.2.6.4. Il est donc utile de conseiller un patient hypertendu habitué à consommer de l'alcool afin qu'il supprime si possible ou au moins limite à 2 verres/jour chez l'homme et à 1 verre/jour chez la femme sa consommation d'éthanol dans le but d'abaisser sa pression artérielle.

2.2.7. Approche non médicamenteuse multifactorielle et hypertension artérielle

Les données précédentes visant à modifier un facteur particulier de la diététique ou de l'activité des patients hypertendus montrent donc un bénéfice quant à l'abaissement de la pression artérielle mais dans des proportions relativement faibles. Peut-on espérer un effet plus important si plusieurs mesures hygiéno-diététiques sont combinées pour lutter contre l'hypertension artérielle ? Plusieurs études contrôlées montrent qu'une action multiple est possible et utile, au moins à court terme.

2.2.7.1. L'étude DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) est particulièrement exemplative dans ce contexte et a comporté plusieurs volets successifs analysant l'impact de diverses mesures diététiques (Appel 1997). Dans ce travail, 459 adultes hypertendus modérés à légers ont été enrôlés et nourris pendant 3 semaines avec un régime pauvre en fruits, légumes et produits laitiers et contenant une quantité de graisses proche de l'alimentation moyenne notée aux Etats-Unis. Ces patients ont été ensuite randomisés soit pour suivre une alimentation riche en fruits et légumes, soit une alimentation riche en fruits, légumes et en produits laitiers pauvres en graisses, avec moins de viandes et d'aliments raffinés sucrés, soit soumis à une alimentation contrôle et ce pendant 8 semaines. Pendant cette période la quantité de sodium consommé et le poids devaient rester constants. Ce type d'alimentation doublait l'apport en potassium et, pour le régime combiné riche en fruits, légumes et en produits laitiers et pauvre en graisses, élevait très légèrement l'apport en protéines mais abaissait la quantité de viandes animales, de graisses et de cholestérol consommés. Les groupes comprenaient chaque fois plus de 150 personnes âgées aux alentours de 45 ans, 60% étaient de race noire, la moyenne de l'IMC était de 27,5 kg/m², la pression artérielle initiale tant mesurée au cabinet de consultation que sur 24 heures était stable et similaire au sein des groupes, aux alentours de 132/85 mmHg.

Cette étude a démontré l'efficacité d'un régime riche en fruits et légumes par rapport à l'alimentation conventionnelle (-2,8/-1,1 mmHg). Cet abaissement de pression artérielle était encore plus marqué lorsqu'on appliquait un régime combiné riche en fruits et légumes et en produits laitiers pauvres en graisses (-5,2/-3 mmHg). Cette approche avait d'une part un effet thérapeutique antihypertenseur, mais d'autre part prévenait l'apparition d'hypertension chez les sujets avec les valeurs normales hautes de pression artérielle au départ de l'étude.

2.2.7.2. Cette étude a ensuite été utilisée pour tester l'impact additionnel d'une réduction sodée associée à ce régime DASH.



Sacks et al. (Sacks 2001) ont testé les effets sur la pression artérielle d'une réduction de l'apport en sodium appliquée à l'alimentation conventionnelle des américains ou en association avec l'alimentation DASH. Les sujets étaient soumis à 3 types d'alimentation sodée : soit un apport élevé en sel (3,3 g de Na/jour ou 9 g de sel), soit un régime intermédiaire (2,5 g de Na/jour, 7,5 g de sel), soit, enfin, un régime pauvre en sel (1,5 g de Na/jour soit 4 g de sel).

Dans ce travail, la réduction sodée la plus stricte abaissait bien la pression artérielle systolique dans le groupe soumis à l'alimentation habituelle américaine (-6,7 mmHg). Dans le bras constitué des patients avec le régime DASH, l'ajout de la restriction sodée majorait l'effet antihypertenseur déjà noté avec le régime DASH. L'amplitude de l'effet antihypertenseur du régime peu salé était un peu atténuée (-3 mmHg) par rapport à celle notée dans le groupe « restriction sodée et alimentation classique ». Cet effet additionnel de la restriction sodée ajoutée s'observait quels que soient le genre, la race et le niveau de pression.

Par rapport à une alimentation conventionnelle sans restriction sodée, le régime DASH et restriction en sel à moins de 4 g/jour a permis de noter une différence de pression systolique chez le patient hypertendu de 11,5 mmHg et chez le sujet normotendu de 7,1 mmHg. Un point supplémentaire important noté, c'est qu'un régime DASH associé à un faible apport en sodium réduit la tendance à l'augmentation de pression systolique avec l'âge par rapport à une alimentation classique où le sodium alimentaire n'est pas limité. Ceci renforce donc l'idée que la restriction sodée mais aussi l'apport plus riche en potassium et moins riche en graisses puisse avoir un impact bénéfique sur la paroi artérielle et limiter l'augmentation de pression artérielle avec l'âge.

2.2.7.3. Cette étude DASH s'est enfin intéressée à l'effet d'ajouter, pendant 4 mois, une approche hypocalorique associée à l'exercice physique régulier chez des patients à pression normale haute ou hypertendus non traités, en excès pondéral ou obèses (Blumenthal 2010). Il a ainsi été montré que cette approche chez ces patients en excès de poids voire obèses abaisse encore plus leur pression artérielle (-16,1/-9,9 mmHg) par rapport au régime DASH seul (-11,2/-7,5 mmHg). Pendant cette période, l'observation d'un groupe contrôle, soumis à une alimentation dite normale, a permis de noter une baisse de pression de 3,4/3,8 mmHg. Parallèlement à la meilleure réduction de pression, le régime DASH associé à l'action sur le poids, a eu un impact favorable sur la masse ventriculaire gauche, sur l'état vasculaire (vitesse d'onde de pouls), en partie explicable par une réduction de l'activité du système nerveux sympathique (amélioration de la sensibilité du baroréflexe).

2.2.7.4. Les résultats de cette étude DASH plus perte de poids confirment ceux d'un travail publié antérieurement qui voulait tester l'efficacité d'une approche non médicamenteuse isolée ou associée à des médicaments antihypertenseurs (étude TOMHS pour Treatment Of Mild Hypertension Study) (Elmer 1995). Dans ce travail d'une durée de 4 ans, les sujets sous placebo et avec une intervention multifactorielle diététique (limitation des calories, du sel, stimulation de l'activité physique et limitation de la consommation d'alcool) voyaient leur pression artérielle s'abaisser de façon significative permettant pour beaucoup de normaliser leur pression. Cependant, cette efficacité de l'approche hygiéno-diététique dans cette étude interventionnelle portant sur l'hypertension artérielle légère se réduisait au fil du temps, en termes de pourcentage de patients devenus normotendus sans médicament antihypertenseur, mais restait quand même significativement favorable puisque 40% des patients qui continuaient à suivre fidèlement les règles hygiéno-diététiques restaient normotendus sans médicaments contre quasi 0% dans le groupe qui suivait l'alimentation habituelle. Cette atténuation du nombre de personnes sans médicament antihypertenseur était expliquée par la reprise progressive du poids, de la consommation sodée antérieure et la réduction de la fréquence et de l'intensité de l'exercice physique.

2.2.7.5. Chez les patients hypertendus en surpoids et traités, il est aussi logique de proposer une réduction du poids, l'adoption d'un régime riche en fruits et légumes frais, un apport en NaCl qui ne dépasse pas 6 g/jour et une activité physique modérée de 30 à 45 minutes au moins 3 fois par



semaine. Ces changements, s'ils sont maintenus quelques semaines, permettent d'obtenir une diminution de pression comparable à celle notée lors de l'utilisation des traitements médicamenteux contre l'hypertension. Par exemple, Miller et al. (Miller 2002) ont suivi, par Holter de PA, 44 patients hypertendus légers en excès de poids et traités par un médicament antihypertenseur. Ces patients ont été soit invités à suivre des modifications hygiéno-diététiques (activité physique 3 fois par semaine, régime hypocalorique modérément hyposodé, supplément en potassium et en céréales et allégé en graisses) pendant 9 semaines soit ont simplement été suivis sans conseils particuliers. La baisse nette de pression artérielle appréciée par technique ambulatoire de mesure de la pression sur 24 heures a été de 9,5/5,3 mmHg dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle, avec baisse du poids de 4,9 kg et aussi de leur cholestérol.

2.2.8. Prévention de l'hypertension artérielle

2.2.8.1. Dans une étude de prévention de l'hypertension (TOHP phase 2), portant sur l'effet d'une diminution isolée de l'apport calorique, la baisse de poids à 6 mois a été de 4,5 kg chez des sujets encore normotendus mais en excès de poids, ce qui a permis d'abaisser la pression de 3,7/2,7 mmHg, avec une réduction du risque de devenir hypertendu de plus de 40% (Stevens 2011). Malheureusement cette baisse de pression s'atténue au fil du temps et n'est plus que de 1,3/0,9 mmHg à 6 ans, suite à la remontée du poids vers le niveau de départ de l'étude.

2.2.8.2. Par ailleurs, l'effet d'une approche portant sur plusieurs facteurs hygiéno-diététiques a aussi été examiné quant à la prévention du développement de l'hypertension artérielle chez des sujets à risque ou légèrement hypertendus. Par exemple, Stamler et al. (Stamler 1989) ont montré que, chez des sujets avec une pression artérielle normale haute, le suivi de règles hygiéno-diététiques comprenant une perte de poids de quelques kg, une réduction de 25% du sodium alimentaire et de 30% de l'alcool avec une augmentation de l'activité physique réduisait de plus de moitié (9% versus 19%) le risque de devenir hypertendu sur une période d'observation de 8 ans. Cette réduction du risque d'être hypertendu a été confirmée dans certaines études par la suite, comme dans l'étude DASH avec régime hypocalorique et activité physique (Blumenthal 2010) mais non dans toutes (Jiang 2015).

2.2.9. En conclusion

Cette revue des approches non médicamenteuses de l'hypertension confirme la valeur des recommandations publiées en 2013 par les Sociétés Européennes d'Hypertension et de Cardiologie (ESH/ESC 2013) : restreindre le sel à moins de 6 g/jour, limiter la consommation d'alcool à moins de 2 verres/jour, consommer plus de fruits et de légumes et de produits laitiers pauvres en graisses, pratiquer au moins 5 fois et si possible 7 fois/semaine un exercice physique d'intensité modérée et tenter de réduire son poids. L'arrêt du tabagisme est aussi nécessaire. Tout ceci demande cependant de motiver les patients au long cours vu la difficulté pour les personnes à changer leurs habitudes alimentaires et comportementales dans des environnements qui tentent de s'opposer à la réduction des facteurs de risque (incitation à l'inactivité physique, accès aisé à des aliments moins coûteux transformés riches en sel et en calories, coût élevé des aliments riches en potassium et naturels, publicité pour les boissons alcoolisées). L'approche doit être individualisée, très souvent encouragée, avec des objectifs de modification chiffrés et raisonnables et un suivi très régulier (avec l'aide de diététiciennes, psychologues, ...).

L'action des professionnels de la santé au niveau hygiéno-diététique doit constituer un élément phare d'une approche thérapeutique de l'élévation de la pression artérielle. Il reste à démontrer que la prévention du développement de l'hypertension dans la population à pression normale haute s'observe aussi à long terme dans l'ensemble de la population générale.



2.3. Conclusion du jury

En ce qui concerne ce sujet, aucune étude sur le long terme offrant des résultats finaux probants n'a été réalisée. Le degré de preuve est généralement faible.

Cependant, le jury peut formuler les recommandations suivantes en matière de prévention et de traitement de l'hypertension artérielle :

- Adaptation du style de vie (perte de poids en cas de surpoids, activité physique, sevrage tabagique, limitation en sel, davantage de légumes et de fruits, etc.). (*GRADE C, forte recommandation*)
- En cas d'hypertension modérée, il est recommandé de suivre ces adaptations pendant trois mois avant de conseiller une médication (si la pression artérielle élevée persiste).
- Sevrage tabagique (*forte recommandation*)
- Une perte de poids est recommandée pour les patients en surpoids ou souffrant d'obésité (*GRADE C, forte recommandation*). À cet effet, une combinaison de conseil nutritionnel et d'activité physique semble indiquée.
- L'exercice physique est recommandé pour abaisser la pression artérielle de jour. Cependant la littérature est hétérogène et les données pour la fréquence, l'intensité et le type d'exercice ne sont pas précises et relèvent avant tout d'avis d'experts. A l'heure actuelle basée sur certains RCTs, la prescription minimale semble correspondre à un niveau d'exercice qui oscille entre 40-60% de la consommation maximale d'oxygène, avec une fréquence d'au moins deux séances par semaine et d'une durée d'au moins 30 minutes. (*GRADE B, forte recommandation*)
- La consommation d'alcool doit être limitée (*avis d'expert, forte recommandation*) à maximum 2 unités / jour pour les hommes et maximum 1 unité / jour pour les femmes (*avis d'expert, faible recommandation*).
- Une consommation limitée (maximum 6 g/jour) de sodium³⁰ (*GRADE C, forte recommandation*) et une augmentation de la consommation de potassium (*GRADE C, forte recommandation*) via l'alimentation peuvent contribuer à une diminution de la pression artérielle. De simples mesures comme la suppression du pot de sel et d'aliments préparés et l'ajout d'aliments riches en potassium peuvent suffire (*avis d'expert, forte recommandation*).

³⁰ 14.12.2018: un lecteur attentif fait remarquer que «sodium» devrait être remplacé par «NaCl»



3. Traitement médicamenteux : cibles thérapeutiques

3.1. Quelles sont les valeurs seuils et cibles d'un traitement médicamenteux pour :

Un adulte sans comorbidité ni complication de l'HTA

3.1.1. Seuils de traitement chez l'adulte souffrant d'hypertension primaire non-complicquée <60 ans

3.1.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Seuil de traitement pour les adultes souffrant d'hypertension primaire non-complicquée

La plupart des guides de pratique clinique sont d'accord avec le fait que chez les patients adultes souffrant d'hypertension primaire non-complicquée, le traitement doit être initié en cas de pression artérielle systolique (PAS) ≥ 160 mmHg et/ou de pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 100 mmHg. Les deux guides de pratique clinique qui se penchent sur le moment pour débiter le traitement suggèrent qu'il ne doit être commencé qu'après une période de plusieurs semaines d'interventions non-pharmacologiques. Ces guides de pratique clinique suggèrent également de commencer le traitement pharmacologique immédiatement si les valeurs sont $\geq 180/\geq 110$ mmHg. Le JNC-8 propose une valeur seuil de PAS ≥ 140 mmHg et/ou PAD ≥ 90 mmHg. ESH/ESC suggère de commencer le traitement pharmacologique à ce seuil seulement après des mois d'intervention non-pharmacologique. Aucun guide de pratique clinique ne recommande de démarrer un traitement pour des valeurs inférieures à 140/90 mmHg.

**Tableau 12.** Summary of BP thresholds in primary uncomplicated hypertension in selected guidelines

	AGREE	Systolic (mmHg)	OR	Diastolic (mmHg)	Timing	GoR/LoE
CHEP	82%	≥160		≥100	-	A
Domus	73%	>180		>110	immediately	1C
		160-179		100-109	After several weeks	1C
ESH/ESC	50%	≥180		≥110	immediately	IA
		160-179		100-109	After several weeks	IA
		140-159		90-99	After several months	IlaB
		130-139		85-89	NOT recommended	IIIA
JNC-8	82%	≥140		≥90	-	E
NICE	84%	≥160		≥100	-	NG

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded.

3.1.1.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

Il s'avère que le traitement médicamenteux de l'hypertension modérée chez les adultes <60 ans est bien documenté en termes de prévention de maladies cardiovasculaires. Néanmoins, le NNT est relativement élevé pour cette population sans complications ou atteinte d'un organe cible et il n'est pas déraisonnable d'effectuer des mesures supplémentaires de la pression artérielle (mesures de la pression artérielle 24 heures et à domicile) pour identifier les personnes atteintes d'hypertension soutenue par rapport à l'hypertension simulée, et d'ensuite proposer un traitement médicamenteux à des personnes souffrant d'hypertension soutenue et présentant les risques les plus élevés. Par ailleurs, certaines personnes dans cette catégorie de pression artérielle pourraient bénéficier d'une intervention non pharmaceutique, bien que non evidence-based, et être suivies par rapport au développement, au fil du temps, d'une hypertension soutenue. En tout cas, les personnes souffrant d'hypertension modérée sans atteinte d'organe peuvent avoir leur propre opinion et motivation devant être prise en compte lorsqu'on leur dispense des recommandations en matière de traitement.

3.1.1.3. Conclusion du jury

Le jury propose le seuil de ≥ 160 mmHg systolique **ou** de 100 mmHg diastolique chez l'adulte <60 ans souffrant d'une hypertension non-compiquée et persistante après un essai de quelques mois d'interventions non-pharmacologiques.

Le jury propose d'initier immédiatement un traitement médicamenteux chez les patients avec des pressions ≥ 180 mmHg systolique **ou** 110 mmHg diastolique.

(GRADE C, forte recommandation)



3.1.2 Cible de traitement chez l'adulte souffrant d'hypertension primaire non-complicquée <60 ans

3.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Chez les patients atteints d'hypertension primaire non-complicquée, la cible de traitement est une pression artérielle <140/90mmHg dans tous les guides de pratique clinique.

Tableau 13. Summary of BP targets in primary uncomplicated hypertension in selected guidelines

	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	<140	C	<90	A
Domus	73%	<140	1B	<90	1B
ESH/ESC	50%	<140	IB	<90	IA
JNC-8	82%	<140	E	<90	A for ages 30-59
					E for ages 18-29
NICE	84%	<140	NG	<90	NG

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; NG= not graded.

3.1.2.1.2. Que disent les études ?

More intensive versus less intensive blood pressure target (unspecified) in people aged < 65 years

Bibliography: BPLTTC 2008

Tight BP control (<130mmHg PAS) to usual control (<140mmHg PAS) in patients without diabetes

Bibliography: Verdecchia 2009

Usual home BP control (125-134/80-84 mmHg) versus tight home BP control <125/<80 mmHg

Bibliography: Asayama 2012

La revue systématique faite par NICE 2011 a identifié 7 publications (méta-analyses ou RCTs) comparant une diminution de la pression (ou maîtrise tensionnelle) plus stricte versus moins stricte. Les études BPLTTC 2008 et Verdecchia 2009 rapportaient des critères d'évaluation forts chez les patients non-agés.

La revue systématique et méta-analyse BPLTTC 2008 incluait 31 RCTs avec un total de 190.606 participants hypertendus. Il n'est pas clair s'il y avait des participants diabétiques ou en insuffisance rénale. Une cible de traitement intense fut comparée à une cible moins intense, mais les valeurs exactes de la cible n'étaient pas spécifiées. Une distinction était faite entre les participants <65 ans et ceux ≥65 ans. La qualité de cette revue systématique/méta-analyse a été évaluée par NICE comme "modérée", surtout suite à l'inclusion de RCT de basse à haute qualité.

Chez les patients de moins de 65 ans avec une hypertension non-complicquée, une diminution non-spécifiée de la pression artérielle plus intense ne permet pas d'obtenir une réduction statistiquement significative du risque d'événements cardiovasculaires (un composite d'AVC fatal et non, de maladie coronarienne et d'insuffisance cardiaque), versus diminution non-spécifiée moins intense.

GRADE: LOW quality of evidence



Un RCT ultérieur effectué par Verdecchia 2009 a comparé une maîtrise tensionnelle stricte (PAS <130 mmHg) à une maîtrise usuelle (<140 mmHg) chez 1.111 patients hypertendus avec une PAS de 150 mmHg ou plus, sans diabète. Le critère d'évaluation principal était l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG). Un critère d'évaluation cardiovasculaire composite (incluant la mortalité, les maladies cérébrovasculaires et vasculaires, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale et la fibrillation auriculaire) formait un critère secondaire.

Après 2 ans, la maîtrise tensionnelle stricte était statistiquement meilleure en ce qui concerne la réduction du critère *secondaire* ('secondaire' ajouté par le jury) d'évaluation composite des événements cardiovasculaires.

GRADE: LOW quality of evidence

Le groupe bibliographique a trouvé un RCT additionnel par Asayama 2012 qui compare une cible tensionnelle à domicile usuelle (125-134/80-84mmHg) avec une cible tensionnelle à domicile plus stricte (<125/<80mmHg) chez des patients japonais avec une hypertension modérée à grave. Le suivi médian était de 5,3 ans.

Aucune différence statistiquement significative ne fut observée pour un critère d'évaluation composite de mort cardiovasculaire, AVC non-fatal et infarctus du myocarde (IM) non-fatal entre la maîtrise tensionnelle à domicile usuelle et la maîtrise plus stricte chez ces patients japonais.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Données observationnelles

Afin de déterminer la cible de pression artérielle optimale, NICE 2011 reprend aussi des études qui évaluent la relation entre les pressions artérielles obtenues sous traitement et les résultats cliniques.

NICE affirme clairement que ces études emploient une stratification post-hoc des pressions artérielles obtenues sous traitement versus des résultats cliniques. Elles ne sont pas randomisées et peuvent potentiellement être influencées par le fait que la réponse au traitement peut dépendre du dommage vasculaire sous-jacent i.e. ceux qui répondent moins bien au traitement peuvent avoir un dommage vasculaire sous-jacent plus important et donc par inférence avoir un risque plus élevé de présenter des critères de jugement cliniques. De plus, ces études n'ajustent pas en général les résultats en fonction de la pression artérielle initiale, de l'âge, et d'autres variables clés.

NICE a identifié 2 revues systématiques et 5 analyses de RCT.

- Dans 2 études et 1 revue systématique/méta-analyse, atteindre une pression artérielle plus haute sous traitement était associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires. (Denardo 2010 = A-priori subanalysis of INVEST, Shimamoto 2008 = within-group comparison of J-HEALTH, Wang 2005 = revue systématique/méta-analyse).
- Dans 1 revue systématique/méta-analyse, la pression artérielle systolique obtenue n'était pas corrélée au risque d'événements cardiovasculaires. La pression artérielle diastolique n'amenait pas de différence de risques tant que la pression systolique diminuait substantiellement. (Zanchetti 2009)
- Dans 2 études, une pression artérielle <140/90 mmHg était associée à un risque plus bas d'événements cardiovasculaires. (Coca 2008; Shimamoto 2008 = within-group comparison of J-HEALTH)
- Dans 1 étude, le risque d'AVC le plus bas correspondait à des pressions artérielles de 115/75 mmHg. Dans une autre étude, le risque d'AVC le plus bas correspondait à une pression diastolique de <90mmHg. (Coca 2008)

Dans la recherche de la littérature, le groupe bibliographique a trouvé un nombre d'analyses supplémentaires qui évaluent la relation entre la pression artérielle lors du traitement et les résultats cliniques.



Reboldi 2014

Cette analyse post hoc d'un RCT de Verdecchia 2009 chez 1.111 patients non-diabétiques, avec traitement antihypertenseur et stratification des patients avec et sans maladie cardiovasculaire, évalue une maîtrise tensionnelle stricte (PAS <130mmHg) versus une maîtrise tensionnelle standard (PAS <140 mmHg) pour un critère d'évaluation composite de mortalité toute cause, événements cardiovasculaires et événements rénaux. Chez les patients hypertendus sans maladie cardiovasculaire initiale, une PAS de <130 mmHg était associée à une réduction significative du critère d'évaluation composite après 2 années de suivi, contrairement aux patients avec une maladie cardiovasculaire. Les composants de ce critère d'évaluation composite qui différaient significativement entre les deux groupes étaient: l'apparition d'une nouvelle fibrillation auriculaire et la revascularisation coronarienne.³¹

Sim 2014

Cette étude de cohorte rétrospective a suivi 398.419 patients sous traitement antihypertenseur, avec un suivi moyen de 4 ans. Le but était d'évaluer le risque de mortalité et d'insuffisance rénale de phase terminale (IRPT) pour les différentes pressions artérielles obtenues. Les pressions artérielles au dessus et en dessous de la fourchette de 130-139 mmHg étaient associées avec une augmentation significative du critère d'évaluation composite (mortalité ou IRPT). Une haute pression diastolique (>90mmHg) ainsi qu'une PAD très basse (<50mmHg) étaient associées significativement à un risque accru, versus pression diastolique de 80-89 mmHg. Les pressions diastoliques de 60-79 mmHg semblaient associées au minimum de risques.

Kario 2014

Cette analyse utilise les données d'une étude de cohorte prospective qui a suivi 21.591 patients japonais hypertendus, pendant 2 ans, et qui a évalué le risque d'événements cardiovasculaires majeurs pour différentes pressions artérielles obtenues pendant le traitement (mesurées à la maison et à l'hôpital). Les mesures à l'hôpital de pressions artérielles >150 mmHg et celles à domicile de >145 mmHg étaient associées à un risque significativement accru, comparé à des pressions plus basses (<130 mmHg pour l'hôpital et <125 mmHg pour celles mesurées à domicile). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de risque dans la fourchette de <130 à <150 mmHg (mesures à l'hôpital) et celle de <125 à <145 mmHg (mesures à domicile).

Howard 2015

Cette étude de cohorte prospective chez 26.875 patients >45 ans, sans AVC préalable, avec un suivi de 6,3 ans, a évalué le risque d'AVC pour différentes pressions atteintes, stratifiées par nombre de médicaments antihypertenseurs pris (0 à 3). Versus pression artérielle de 120 mmHg chez des patients non-traités, les risques semblent augmenter significativement avec une augmentation de la pression sanguine et une augmentation du nombre de médicaments antihypertenseurs. Le risque d'AVC était significativement plus élevé chez les patients prenant 2 ou 3 antihypertenseurs, même si leur pression artérielle était basse (<120 mmHg).

Barengo 2013

Cette étude de cohorte prospective a suivi 26.113 patients, aussi bien normotendus qu'hypertendus, sans anamnèse de maladies coronariennes, d'insuffisance cardiaque ou de cancer, sur une médiane de 16 ans. Comparés au sujets normotensifs (<140/<90 mmHg) non-traités, il n'y avait pas de différence significative pour le risque de maladies cardiovasculaires et de mortalité toutes causes chez les patients hypertendus traités, chez qui l'on a obtenu une pression <140/<90mmHg. Il y avait cependant un risque significativement accru de maladie cardiovasculaire et de mortalité chez les

³¹ Le jury remarque que la revascularisation n'est pas un critère de jugement que l'on observe mais une décision clinique que l'on transforme en critère de jugement. Il se peut que certaines revascularisations sont inutiles mais comme elles sont réalisées, elles deviennent un critère de jugement qui s'ajoute aux autres critères du composite.



patients hypertendus traités, et chez ceux dont soit la pression systolique, soit la pression diastolique, soit les deux n'étaient pas contrôlées (PAS > 140 mmHg et PAS > 90 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

NICE 2011 formule la conclusion suivante "... la plupart des études cliniques ont adopté une cible de <140/90 mmHg, et il n'y a pas de preuves convaincantes pour promouvoir une cible de traitement pharmacologique de l'hypertension plus basse. Cela dit, les preuves concernant spécifiquement les cibles optimales de traitement pour l'hypertension sont inadéquates et, par conséquent, la cible optimale de traitement ne peut pas être définie avec certitude."

3.1.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

En plus l'expert suggère qu'une pression <120 mmHg est la meilleure. Cette suggestion se base sur les résultats de l'étude SPRINT³² qui a été publiée il y a quelques jours après la réunion de consensus après la présentation des résultats au congrès AHA (American Heart Association) à Orlando (NEJM, Nov 9 2015). Dans cette étude, 9.361 patients ont été randomisés entre un contrôle de la pression artérielle strict (<120 mmHg) et moins strict (<140 mmHg). Après 3,26 ans, l'étude a été arrêtée provisoirement en raison d'une baisse significative du critère primaire combiné (infarctus du myocarde, syndrome coronaire aigu, stroke, insuffisance cardiaque et mortalité cardiovasculaire) dans le groupe traité intensivement (1,65% versus 2,19%, HR 0,75 (p=0.003).

Remarque du jury : 1,65 % par an contre 2,19 % par an. La médiane du suivi était de 3,26 ans. La diminution du risque absolu est de 1,62 % après 3,26 ans. NNT = 62 (95 % CI 38,8 à 152,6)

Landmark NIH study shows intensive blood pressure management may save lives (Press Release From NIH Sept. 11, 2015)
<ul style="list-style-type: none">• The SPRINT Study started in 2009• N=9,300 hypertensive patients above 50 years• Randomized to SBP target <120 mmHg vs. <140 mmHg• Heart attack and heart failure, as well as stroke, reduced by almost a third and the risk of death by almost a quarter
To be presented at AHA, Orlando, Nov. 9 at 14.00-15.30 (Kjeldsen)

³² L'étude SPRINT avancée par l'expert révèle une baisse statistique significative des critères composites cardiovasculaires en cas de baisse prononcée de la pression artérielle, mais le jury demande davantage d'explications afin de démontrer la pertinence clinique.

Dans l'article publié par The SPRINT Research Group (Ambrosius 2014), 9.361 patients non diabétiques présentant un risque cardiovasculaire accru ont été randomisés dans un groupe de traitement intensif (cible de pression artérielle systolique : < 120 mmHg) ou dans un groupe de traitement standard (cible : < 140 mmHg). Le jury souhaiterait formuler deux commentaires.

Premièrement, en tant que cliniciens, nous avons besoin des résultats d'essais cliniques en termes de chiffres requis pour le traitement (NNT - number needed to treat) / de chiffres requis pour nuire (NNH - number needed to harm).

Le NNT (GraphPad software) pour le résultat composé primaire plaide pour le groupe de traitement intensif : 62 (95 % CI 38,8 à 152,6). Le traitement intensif était aussi à l'origine d'incidents indésirables graves : 220 patients en intensif et 118 en standard. Le NNH était de 46 (95 % CI 34 à 70).

Deuxièmement, l'essai a été arrêté prématurément (après 3,26 ans au lieu de 5 ans (moyenne prévue)). Même avec 562 événements primaires, cela pourrait générer une surestimation des bénéfices. En revanche, un traitement antihypertenseur chez ce type de patients doit être suivi à vie et, à l'heure actuelle nous ignorons si le taux de cas défavorables pourrait augmenter en cas d'exposition plus longue aux médicaments.



3.1.2.3. Conclusion du jury

Le jury est confronté à la difficulté d'extraire les données du groupe d'âge <60 ans car les études randomisées et observationnelles sont réalisées dans des populations d'âges variés, au dessus et en dessous de 60 ans. Dans les études comparant une intervention avec l'atteinte d'une cible basse à 130 mmHg systolique versus une cible de 140 mmHg systolique (standard) une seule étude (Verdecchia) montre un effet statistique significatif sur un critère composite (mortalité, maladie cardiovasculaire et cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque et insuffisance rénale et fibrillation auriculaire, à noter que la fibrillation auriculaire est le critère qui mène à la signification statistique).

La plupart des études cliniques ont adopté une cible de <140/90 mmHg. Le jury recommande la même cible. Les données actuelles ne permettent pas d'affirmer que viser des cibles plus basses soit utile en pratique clinique. (*GRADE C, forte recommandation*)

L'étude SPRINT avancée par l'expert révèle une baisse statistique significative des critères composites cardiovasculaires en cas de baisse prononcée de la pression artérielle, mais le jury demande davantage d'explications afin de démontrer la pertinence clinique.

3.2. Quelles sont les valeurs seuils et cibles d'un traitement médicamenteux pour : Un adulte avec complication (atteinte d'un organe cible) de l'HTA ?

Remarque du jury : étant donné que les réponses à cette question - surtout dans l'étude de la littérature - sont étroitement liées à la réponse à la question relative aux valeurs seuil et valeurs cible chez les personnes souffrant d'hypertension artérielle ET présentant d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, le jury fera également à chaque fois attention à cet aspect.

3.2.1 Seuils de traitement chez l'adulte souffrant d'hypertension, avec complication (atteinte d'un organe cible / target organ damage)

3.2.1.1 Que dit l'étude de la littérature ?

3.2.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Les guides de pratique clinique sont d'accord sur le fait que le seuil de traitement pharmacologique pour des personnes atteintes de lésions des organes cibles ou à risque cardiovasculaire est une pression artérielle systolique égale ou supérieure à 140 mmHg et une pression diastolique égale ou supérieure à 90 mmHg. Le guide de pratique clinique CHEP spécifie que pour ce seuil, le niveau de preuve est plus bas que pour un seuil de 160 mmHg et plus.

**Tableau 14.** Summary of BP thresholds in patients with organ damage or cardiovascular risk factors in selected guidelines.

	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/ LoE	OR	Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
CHEP	82%	140-160	C		≥90	A
		>160	A			
Domus*	73%	>140	1B		>90	1B
ESH/ESC	50%	≥140	1B		≥90	1B
NICE**	84%	≥140	NG		≥90	NG

*if SCORE is >10% **if 10 years cardiovascular risk is >20% GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded.

3.2.1.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

Les personnes avec "atteinte d'organes cibles" (hypertrophie ventriculaire gauche (systolique, diastolique) dysfonctionnement rénal) courent un risque sévère de maladie cardiaque ou rénale grave et le traitement médicamenteux de leur pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg n'est pas mis en doute. La pression artérielle cible doit être envisagée à la lumière de l'étude SPRINT mais il n'est pas improbable que les patients puissent bénéficier de la pression artérielle cible <120 mmHg. Chez les patients atteints d'hypertension artérielle avec atteinte cardiaque ou rénale, la normalisation des chiffres tensionnels est importante car cela implique un meilleur pronostic comme décrit dans les guides de pratique clinique sur l'hypertension 2013ESH/ESC.

3.2.1.3. Conclusion du jury

En concordance avec les guides de pratique clinique, le jury propose un seuil de traitement fixé à ≥ 140/90 mmHg pour les patients avec atteinte d'organes cibles et ceux avec des facteurs de risque additionnels.

3.2.2 Cible de traitement chez l'adulte souffrant d'hypertension, avec une atteinte d'un organe cible

3.2.2.1 Que dit l'étude de la littérature ?

3.2.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Le jury remarque que les guides de pratique clinique sélectionnés ne fournissent pas de données spécifiques sur la valeur cible pour les patients avec une atteinte d'un organe cible.

La cible de pression artérielle pour les patients avec des risques cardiovasculaires supplémentaires n'est spécifiée que dans un des guides de pratique clinique sélectionnés. Cette cible est <140/90 mmHg.

**Tableau 15.** Summary of BP targets in people with cardiovascular risk factors in selected guidelines.

	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
ESH/ESC	50%	<140	IB	<90	IA

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; NG= not graded.

3.2.2.1.2. Que disent les études ?

-

Données observationnelles

Reboldi 2014

Cette analyse post hoc d'un RCT chez 1.111 patients non-diabétiques, avec traitement antihypertenseur et stratification des patients avec et sans maladie cardiovasculaire, évalue un maîtrise tensionnelle stricte (PAS <130mmHg) versus maîtrise tensionnelle standard (PAS <140 mmHg) pour un critère d'évaluation composite de mortalité de toutes causes, événements cardiovasculaires et événements rénaux. Chez les patients hypertendus avec maladie cardiovasculaire initiale, une PAS cible de <130 mmHg n'était pas associée à une réduction significative du critère d'évaluation composite après 2 années de suivi, contrairement aux patients sans maladie cardiovasculaire.

Weber 2013

Cette analyse de données d'un RCT qui a suivi 10.705 patients hypertendus avec un risque élevé d'événements cardiovasculaires, pendant 35,7 mois, a évalué le risque d'événements cardiovasculaires et de mortalité pour différentes valeurs de pression artérielle obtenues durant le traitement. Une PAS obtenue de 130 à <140 mmHg, comparée à une pression >140 mmHg, était associée avec une diminution significative du critère d'évaluation principal (décès cardiovasculaire, IM non-fatal et AVC non-fatal) et associée à une diminution de tous les critères d'évaluation secondaires (décès cardiovasculaire, mortalité de toute cause, tout AVC, tout IM, événements coronariens cliniques, créatinine sérique augmentée >50%). Une PAS obtenue de 120 à <130 mmHg, comparée à une pression de 130 à <140 mmHg n'était pas associée significativement à une réduction supplémentaire du risque, sauf pour les critères d'évaluation rénaux. Une PAS obtenue très basse (110 à <120 mmHg), comparée à une PAS de 120 à <130 mmHg, était significativement associée à une augmentation de la mortalité totale et des événements coronariens cliniques.

Conclusion: Chez les patients hypertendus avec un risque cardiovasculaire élevé, les cibles de pression systolique >140 mmHg ou <120 mmHg semblent associées à un risque accru de morbidité ou mortalité. Une pression artérielle systolique de <130 mmHg semble ne pas être associée à une réduction claire du risque de morbidité ou mortalité, versus cible <140 mmHg.

GRADE: LOW quality of evidence

3.2.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

L'expert suggère d'extrapoler les résultats de l'étude SPRINT à toutes catégories de patients hypertendus.



3.2.2.3. Conclusion du jury

A nouveau le jury est confronté au problème de ne pas pouvoir catégoriser - en se basant sur les RCTs - l'âge entre moins de 60 ans et plus de 60 ans.

En se basant sur les études observationnelles (qui ne disent rien sur la pression diastolique) le jury recommande chez les patients hypertendus avec facteurs de risque cardiovasculaires de cibler les valeurs de pression systolique entre 130 et <140 mmHg.

Les guides de pratique clinique par contre recommandent d'atteindre une pression diastolique <90 mmHg.

(GRADE C, forte recommandation)

Dans l'ensemble du dossier fourni, le jury ne trouve pas d'arguments pour conseiller des valeurs cibles différentes pour les patients hypertendus présentant une atteinte d'un organe cible.

3.3. Quelles sont les valeurs seuils et cibles d'un traitement médicamenteux pour : Une personne âgée de plus de 60 ans ?

3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.3.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

3.3.1.1.1. Seuil de traitement de l'hypertension pour les patients âgés

Les guides de pratique ne sont pas d'accord pour le seuil auquel débiter le traitement de l'hypertension pour les personnes âgées.

- Le guide de pratique CHEP stipule que l'âge ne joue pas de rôle dans le choix d'un seuil, mais seuls les facteurs de risque cardiovasculaire.
- ESH/ESC stipule que pour les personnes ≥ 65 ans, le seuil est une PAS ≥ 160 mmHg, mais un seuil inférieur peut être pris en considération si le traitement est bien toléré et que le patient a moins de 80 ans.
- JNC-8 recommande un seuil de $\geq 150/90$ mmHg pour tous les patients âgés de 60 ans ou plus.

3.3.1.1.2. Cible de traitement de l'hypertension pour les patients âgés

Pour les patients âgés (60/65 à 80 ans), les cibles de traitement vont de <150 à <140 mmHg dans les différents guides de pratique.

La plupart des guides de pratique préconisent de prendre en compte la santé générale et la tolérance du traitement lors du choix de la cible de traitement chez les personnes âgées.



3.3.1.2. Que disent les études ?

3.3.1.2.1. Seuil de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥ 60 ans

Treatment versus no treatment in patients ≥ 60y at SBP thresholds ≥ 160 mmHg
SHEP 1991, Syst-Eur 1997 (Staessen 1997) (from JNC-8 2014 (James 2014))
Treatment versus no treatment at SBP thresholds ≥ 160 and DBP thresholds ≥ 90 mmHg in ≥ 60y
EWPHE 1985 (from JNC-8 2014 (James 2014))

JNC-8 2014 a réalisé une revue systématique qui évalue un traitement antihypertenseur comparé à aucun traitement antihypertenseur, dans le cadre de l'hypertension primaire non-complicquée, chez les patients âgés de ≥ 60 ans. Trois des RCTs inclus évaluaient le traitement antihypertenseur versus aucun traitement chez les patients âgés de ≥ 60 ans. Un RCT incluait des personnes âgées ≥ 80 ans et nous en parlerons au chapitre 3.5.1.1.2.

Les 3 RCTs chez des patients ≥ 60 ans incluent des patients hypertendus avec des pressions artérielles allant de 160 à 239 mmHg. Deux RCTs (SHEP 1991, Syst-Eur 1997) incluent uniquement des patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée (PAD < 95 ou 90 mmHg) Le médicament de premier choix était la chlortalidone dans un essai, et la nitrendipine dans un autre. Le troisième RCT (EWPHE 1985) incluait uniquement des patients âgés avec hypertension systolique et diastolique (PAD 90 - 119 mmHg), traité avec hydrochlorothiazide ou placebo. La durée de suivi est de 2 ans à 4,6 ans.

Hypertension systolique isolée

Dans les deux essais avec hypertension systolique isolée ≥ 160 mmHg, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour la mortalité totale avec un traitement, comparé à l'absence de traitement.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez les patients ≥ 60 ans et avec hypertension systolique isolée ≥ 160 mmHg, le traitement par chlortalidone diminue le risque d'infarctus non-fatal du myocarde et le risque de maladie coronarienne.

Chez les patients ≥ 60 ans avec hypertension systolique isolée, le traitement par nitrendipine (+/- autres médicaments additionnels) diminue le risque de tous les critères d'évaluation cardiaques (critères fatals et non-fatals combinés), mais n'a pas entraîné de différence statistiquement significative du risque d'IM non-fatal, d'IM fatal et de mortalité coronarienne quand ces critères sont considérés séparément. Il est possible que la différence entre les traitements reflète la différence de résultats entre les deux études.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

Chez les patients ≥ 60 ans et avec hypertension systolique isolée ≥ 160 mmHg, le traitement de l'hypertension diminue le risque d'AVC (fatal et non-fatal combiné).

GRADE: HIGH quality of evidence

Pour les patients âgés de ≥ 60 ans avec hypertension systolique isolée ≥ 160 mmHg, le traitement par chlortalidone diminue le risque d'insuffisance cardiaque (fatal et non-fatal combiné) mais le traitement par nitrendipine (+/- autres médicaments additionnels) n'a pas d'effet statistiquement significatif sur le risque. Il est possible que la différence entre les traitements reflète la différence de résultats entre les deux études.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence



Hypertension systolique et diastolique

Dans l'essai avec hypertension systolique et diastolique, il n'y a pas de différence statistiquement significative pour la mortalité totale avec un traitement comparé à l'absence de traitement.

GRADE: LOW quality of evidence

Dans l'essai avec hypertension systolique et diastolique, le traitement avec hydrochlorothiazide diminue le risque de mortalité cardiaque.

GRADE: LOW quality of evidence

Dans l'essai avec hypertension systolique et diastolique, le traitement avec hydrochlorothiazide diminue le risque de d'accidents cérébrovasculaires non-fatals mais pas le risque de mort cérébrovasculaire.

GRADE: LOW quality of evidence

Dans l'essai avec hypertension systolique et diastolique, le traitement avec hydrochlorothiazide diminue le risque d'insuffisance cardiaque grave.

GRADE: LOW quality of evidence

Données observationnelles: Seuil de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥60 ans

Blom 2013

Cette étude de cohorte prospective a suivi 4.621 patients néerlandais âgés de ≥55 ans, sans maladie cardiovasculaire préalable, pendant une durée médiane de 14,9 ans. En divisant par tranches d'âges de 10 ans, seules les personnes de 55-64 ans avec PAS ≥160 mmHg ont un risque accru de mortalité de toute cause comparé versus une PAS de référence (>140 mmHg), et un taux de mortalité cardiovasculaire plus élevé à partir de 140 mmHg et plus.

Quand les participants étaient divisés par tranches d'âges de 5 ans, le risque accru avec les PAS élevées était présent jusque 75 ans, mais les intervalles de confiance à 95% étaient proches de 1 (= pas de différence de risque).

Les auteurs concluent: entre 55 et 75 ans, une PAS élevée prédit un risque de mortalité plus élevé, mais à partir de 75 ans une tendance significative montre que la PAS ne prédit plus le risque de mortalité.

Blom 2013 mentionne aussi 17 autres études observationnelles dont la conclusion est qu'une PAS élevée ne prédit pas la mortalité à partir de 75 ans.

Gutiérrez-Misis 2013

Cette étude de cohorte méditerranéenne a suivi 1.182 patients ≥65 ans sur une période de 17 ans. L'association entre le risque de décès et différentes valeurs de base de PAS et PAD fut examinée dans cette étude.

Comparé à une PAS de référence de 136 mmHg, une PAS de 170 mmHg et plus était associée à un plus haut risque de mortalité. Une pression artérielle systolique de 160 mmHg ou moins (jusque 80 mmHg) n'est pas liée à une différence statistiquement significative du taux de mortalité versus PAS de référence de 136 mmHg. Cependant, les intervalles de confiance étaient larges dans les valeurs inférieures de PAS et une relation en forme de "U" fut trouvée entre la PAS et la mortalité.

Comparé avec une PAD de référence de 80-84 mmHg, une pression artérielle diastolique de <60 mmHg était associée à un plus haut risque de décès.



Lohr 2015

Cette étude de cohorte rétrospective de 15.221 vétérans de >70 ans sans insuffisance rénale initiale examinait l'association entre les différentes valeurs de PAS initiales et le risque d'insuffisance rénale ou de décès. Le suivi était de +/- 4 ans.

Une PAS initiale de 140 mmHg ou plus était associée à une incidence plus élevée d'insuffisance rénale chronique, comparée à la PAS de référence de 130-139 mmHg. Aucune association ne fut trouvée pour les différentes pressions artérielles diastoliques.

Une PAS initiale de 140 mmHg ou plus n'était pas associée à une incidence différente de décès, comparée à la PAS de référence de 130-139 mmHg. Une PAS initiale de <129 mmHg était associée à une incidence plus haute de mortalité, comparée à la PAS de référence de 130-139 mmHg. À nouveau, aucune association ne fut trouvée pour les différentes pressions artérielles diastoliques.

Rapsomaniki 2014

Cette étude de cohorte de 1.250.000 patients avec 5,2 ans de suivi, dans une population sans maladie cardiovasculaire initiale, suggère que le risque le plus bas pour les personnes âgées de 60-79 ans (ainsi que les autres tranches d'âge) est observé avec une PAS initiale de 90-114 mmHg et un PAD de 60-74 mmHg. Il n'y avait pas de courbe en J suggérant un risque accru pour les pressions plus basses. Bien qu'il y ait un lien entre une pression artérielle plus élevée et un risque cardiovasculaire plus élevé pour toutes les tranches d'âge, l'association avec aussi bien la pression systolique qu'avec la pression diastolique diminue avec l'âge pour tous les résultats cliniques. Il n'y avait pas d'information sur la mortalité de toutes causes.

Hadaegh 2013

Cette étude de cohorte prospective sur 6.237 patients sans maladie cardiovasculaire initiale fut conduite en Iran sur une durée médiane de 9,3 ans. Le risque de maladie cardiovasculaire avec différentes PAS/PAD initiales chez les patients d'âge moyen (30-59 ans) fut comparé avec le risque chez les patients de ≥ 60 ans.

Dans le groupe d'âge moyen, des pressions artérielles de 130-139/85-89 et de $\geq 140/\geq 90$ étaient associées à un risque accru de maladie cardiovasculaire quand elles étaient comparées à une PAS/PAD de <120/80 mmHg. Dans le groupe âgé de 60 ans ou plus, seule une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg était associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire.

Butler 2011

Cette analyse emploie les données de 2 études de cohorte comprenant 4.408 personnes âgées de 65-100 ans, qui ne recevaient pas de médicaments antihypertenseurs au départ. L'étude a montré que le risque d'insuffisance cardiaque augmente avec l'élévation de la pression artérielle systolique.

Conclusion : La force de l'association entre la pression artérielle élevée et la morbidité cardiovasculaire semble diminuer avec l'âge. À partir d'un certain âge, une pression artérielle élevée n'est plus associée avec une augmentation de la mortalité de toutes causes.

GRADE: LOW quality of evidence

L'association entre les valeurs très basses de pression artérielle et la morbidité/mortalité sera discutée dans le chapitre sur les cibles de traitement.



3.3.1.2.2. Cible de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥ 60 ans

More intensive versus less intensive blood pressure target (unspecified) in people aged ≥ 65 years

Bibliography: BPLTTC 2008

Blood pressure target <140mmHG versus > 140mmHG in elderly Japanese patients

Bibliography: JATOS 2008, VALISH trial 2010 (Ogihara 2010)

BP target $\leq 140/90$ mmHg versus BP target $\leq 150/90$ in hypertensive patients older than 70 years.

Bibliography: Wei 2013a

La revue systématique et méta-analyse BPLTTC 2008 incluait 31 RCTs avec un total de 190.606 patients hypertendus. Il n'est pas clair s'il y avait des participants diabétiques ou en insuffisance rénale. Une cible de traitement de l'hypertension plus intense fut comparée à une cible moins intense, mais les valeurs exactes pour la cible n'étaient pas spécifiées. Une distinction était faite entre les participants <65 ans et ceux ≥ 65 ans. La qualité de cette revue systématique/méta-analyse a été évaluée par NICE comme "modérée", surtout suite à l'inclusion de RCT de basse à haute qualité.

Chez les patients ≥ 65 ans avec une hypertension non-complicquée, une diminution non-spécifiée de la pression artérielle plus intense ne résulte pas en une réduction statistiquement significative du risque d'événements cardiovasculaires (un critère composite d'AVC -fatal ou non- de maladie coronarienne et d'insuffisance cardiaque), versus diminution non-spécifiée moins intense.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

JNC-8 a réalisé une revue systématique qui évaluait les différentes cibles de traitements de l'hypertension dans le cadre de l'hypertension primaire non-complicquée. Huit des études incluses étaient menées chez des patients ≥ 60 ans. Une de ces études (HYVET) était menée chez des patients de ≥ 80 ans. Cette étude sera commentée dans le chapitre 3.5.1.2.2.

Des 7 RCTs avec des patients de ≥ 60 ans, 2 essais randomisaient leurs participants dans différentes cibles de traitement.

L'étude JATOS 2005 et 2008 a comparé une cible de <140 mmHg à une cible de 140-160 mmHg chez 4.320 patients japonais âgés et hypertendus (65-85 ans) avec une pression systolique de ≥ 160 mmHg. Le suivi était de respectivement 12 mois et 2 ans.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative à 2 ans pour la morbidité (maladies cérébrovasculaires, maladie cardiaque et vasculaire et insuffisance rénale) et la mortalité entre une cible tensionnelle de PAS de <140 mmHg et une cible de 140-160 mmHg chez des patients japonais âgés.

GRADE: MODERATE quality of evidence

L'étude VALISH 2010 (Ogihara 2010) a comparé une maîtrise tensionnelle stricte (<140 mmHg) à une maîtrise modérée (≥ 140 mmHg à <150 mmHg) chez 3.260 patients japonais âgés (70-84 ans) avec une hypertension systolique isolée.

Après un suivi médian de 3 ans, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour la réduction d'un critère d'évaluation composite d'événements cardiovasculaires (inclus: mortalité cardiovasculaire, AVC, IM, hospitalisation cardiovasculaire non prévue et dysfonction rénale).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Des 7 RCTs chez des patients ≥ 60 ans, 5 évaluaient l'effet d'un traitement versus aucun traitement pour une cible prédéfinie. Ceci est une façon très indirecte d'évaluer la cible de traitement la plus



appropriée. Pour ce motif, nous ne décrivons ces RCTs que brièvement, sans juger les critères d'évaluation séparément.

Syst-Eur 1997 (Staessen 1997) a comparé un traitement versus un placebo pour une cible de PAS de <150 mmHg chez 4.695 patients âgés, avec un suivi médian de 2 ans. Il y avait une diminution significative du critère d'évaluation principal (AVC) dans le groupe sous traitement.

SHEP 1991 a comparé un traitement versus un placebo chez 4.736 patients âgés, avec un suivi moyen de 4,5 ans. La cible pour les individus avec une PAS au départ de >180 mmHg était <160 mmHg. Pour les individus avec une PAS au départ de 160-179 mmHg, la cible était une réduction d'au moins 20 mmHg. Il y avait une diminution significative du taux d'AVC chez les personnes sous traitement versus celles sans traitement.

SCOPE 2003 (Lithell 2003) a comparé un traitement versus placebo chez 4.664 patients âgés, avec un suivi moyen de 3,7 ans. La cible de traitement n'était pas mentionnée explicitement, mais le titrage des médicaments commençait à une PAS >160 mmHg ou une PAD >85-90 mmHg. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le traitement ou l'absence de traitement pour le critère d'évaluation principal : un critère composite de mortalité cardiovasculaire, AVC non-fatal et IM non-fatal.

STOP 1991 (Dahlof 1991) a comparé un traitement versus placebo pour une cible de <160/95 mmHg chez 1.627 patients âgés, avec un suivi médian de 25 mois. Il y avait une diminution significative du critère d'évaluation principal: AVC, IM, et autres décès cardiovasculaires.

Coope and Warrender 1986 (Coope 1986) ont comparé un traitement versus pas de traitement chez 884 patients âgés, avec un suivi moyen de 4,4 ans. La cible de traitement n'était pas mentionnée explicitement, cependant un traitement additionnel était ajouté si après 3 mois la PAS était >170 mmHg ou la PAD était >105 mmHg. Il y avait une diminution significative du taux d'AVC chez les personnes sous traitement versus celles sans traitement, mais pas de différence pour les décès ni pour les incidents coronariens.

Le groupe bibliographique a trouvé un RCT supplémentaire réalisée par Wei 2013b. Dans ce RCT en protocole ouvert, incluant une population chinoise relativement saine de 724 patients hypertendus, >70 ans, une cible de traitement intensive ($\leq 140/90$ mmHg) a été comparée à une cible de traitement standard ($\leq 150/90$ mmHg).

Dans cette population chinoise âgée, il y avait une diminution statistiquement significative de la mortalité, des morts cardiovasculaires, des événements cardiovasculaires et des AVC avec la cible de traitement $\leq 140/90$ mmHg, versus cible moins stricte de $\leq 150/90$ mmHg.

GRADE: LOW quality of evidence

Dans une population chinoise âgée, il n'y avait pas de diminution statistiquement significative des infarctus aigus du myocarde avec la cible de traitement $\leq 140/90$ mmHg, versus cible moins stricte de $\leq 150/90$ mmHg.

GRADE: LOW quality of evidence

3.3.2. Avis de l'expert (Boland 2015)

Quelles sont les valeurs seuils et cibles d'un traitement médicamenteux pour une personne âgée de 60 à 79 ans ?

3.3.2.1. Catégories d'âge. Si l'âge à partir duquel on considère qu'une personne est âgée est arbitraire et culturel, la distinction entre les personnes âgées de 60 à 79 ans et celles âgées de plus de 80 ans est importante pour le clinicien.

3.3.2.1.1. L'approche clinique d'une personne hypertendue âgée de 60 à 79 ans sera surtout orientée sur les **maladies** : celle en question (l'hypertension artérielle) et celles qui y sont associés (les



comorbidités telles que le diabète de type 2, l'obésité, l'insuffisance rénale, la fibrillation auriculaire, la décompensation cardiaque, la maladie coronarienne, la thrombose cérébrale, la démence ...).

3.3.2.2. Seuils tensionnels pour un traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle.

3.3.2.2.1. Selon le consensus ACCF/AHA 2011

3.3.2.2.1.1. Extraits : « *la valeur seuil spécifique de pression artérielle à laquelle un traitement médicamenteux antihypertenseur doit être instauré chez la personne âgée (65 ans et plus) n'est pas définie dans le consensus d'experts diffusé en 2011 par les Associations Américaine d'Hypertension et celle de Cardiologie (ACCF/AHA) ; néanmoins, ce consensus recommande les valeurs de 140/90 mmHg (systolique/diastolique) chez les personnes de 65 à 79 ans,...* ».

Des valeurs semblables ont été proposées par les guides de pratique clinique ESH/ESC de 2013 (ESH/ESC 2013).

3.2.2.2.1.2. Commentaires du gériatre :

3.3.2.2.1.2.1. Notons la différence entre la valeur proposée pour la systolique chez les personnes âgées de 65 à 79 ans (140 mmHg) et celle de 80 ans et plus (150 mmHg). Entre ces deux catégories d'âge existe une différence de la valeur systolique associée au risque minimal d'accident cardiovasculaire (~130 mmHg entre 65 et 79 ans, et ~140 mmHg après l'âge de 80 ans) (Denardo 2010).

3.3.2.2.1.2.3. Le degré de forme physique (fitness) est un autre paramètre utile à prendre en compte lors de la définition de la valeur seuil pour le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle chez une personne âgée. Il peut par exemple être évalué par l'observation de la vitesse de marche (Odden 2012). Dans cette étude, en présence d'une hypertension artérielle systolique (valeur supérieure à 160 mmHg en moyenne), la mortalité toute cause était accrue chez les personnes marchant rapidement, non modifiée chez les personnes à vitesse de marche moyenne, mais diminuée chez les personnes marchant à pas lents (différences statistiquement significatives). La marche lente étant une des caractéristiques principales de la fragilité gériatrique, on peut retirer de ces observations qu'une pression artérielle supérieure à 160 mmHg a un effet protecteur en termes de mortalité chez des patients marchant lentement.

3.3.2.2.2. Selon les gériatres, le seuil de pression artérielle systolique (PAS) pour initier un traitement médicamenteux est de 160 mmHg chez les personnes âgées (Morley 2013).

3.3.2.2.2.1. Chez les personnes de 65 à 79 ans, le seuil considéré est habituellement de 160 mmHg pour la systolique et 90 mmHg pour la diastolique. Le critère de la liste START version 2 propose la valeur de 160 mmHg de systolique (O'Mahony 2015). Des valeurs moindres peuvent être utilisées comme seuil en cas de haut risque de complication de l'hypertension artérielle (diabète de type 2 de longue évolution, et/ou de l'insuffisance rénale chronique, par exemple). Dans ces derniers cas, des valeurs de 140 et de 85 mmHg peuvent être utilisées comme seuil thérapeutique, respectivement pour la pression artérielle systolique et diastolique.

3.3.2.3. Valeurs cibles d'un traitement médicamenteux pour une personne âgée

3.3.2.3.1. Dans la littérature médicale, la réponse à cette question-ci est également relativement floue. Le consensus d'experts déjà cité plus haut (ACCF/AHA 2011) écrit que « *bien que la valeur cible optimale du traitement de la pression artérielle par médicament n'est pas précisée, un objectif thérapeutique de valeur inférieure à 140/90 mmHg des personnes âgées de 65 à 79 ans, ...* ». (ACCF/AHA 2011)



3.3.3. Conclusion du jury (valeurs seuils et cibles chez les personnes de 60 à 80 ans)

Le jury constate d'une part que ni les guides de pratique clinique, ni les études, ni l'opinion de l'expert ne donnent de valeur seuil et cible univoque pour la catégorie d'âge entre 60 et 80 ans.

D'autre part, le jury tient à souligner que tant l'étude de la littérature que l'expert concluent que les autres facteurs de risque cardiovasculaires existants et d'éventuelles comorbidités (telles que le diabète de type 2, l'obésité, l'insuffisance rénale, la fibrillation auriculaire, la décompensation cardiaque, la maladie coronarienne, la thrombose cérébrale, la démence ...) ont plus d'importance que l'âge pour fixer les valeurs seuil et cible.

Dans cette catégorie d'âge, il faut également tenir compte de la fragilité (frailty) du patient.

Valeur seuil

Le jury se rallie au guide de pratique de CHEP qui stipule que l'âge ne joue aucun rôle dans le choix d'une valeur seuil, uniquement les facteurs de risque cardiovasculaires.

(avis d'expert, forte recommandation)

Valeur cible

Le jury recommande d'utiliser 140/90 mmHg comme valeur cible. À cet effet, il convient de tenir compte, à l'instar de la plupart des guides de pratique clinique, de la santé générale des personnes âgées et de leur tolérance au traitement et si nécessaire de se montrer moins strict avec la valeur cible à atteindre (<150 mmHg). *(GRADE A, forte recommandation)*

3.4. Quelles sont les valeurs seuils et cibles d'un traitement médicamenteux pour :

Un adulte présentant une des affections suivantes : diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, ischémie coronarienne (angor et post-infarctus), affection cérébrovasculaire

3.4.1. Diabète

3.4.1.1. Seuils de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de diabète type 2

3.4.1.1.1 Que dit l'étude de la littérature ?

Pour la réponse à cette question, le jury renvoie au point 3.2.1.1. :

Les guides de pratique clinique sont d'accord sur le fait que le seuil de traitement pharmacologique pour des personnes atteintes de lésions des organes cibles ou à risque cardiovasculaire est une pression artérielle systolique égale ou supérieure à 140 mmHg et une pression diastolique égale ou supérieure à 90mmHg. Le guide de pratique clinique CHEP spécifie que pour ce seuil, le niveau de preuve est plus bas que pour un seuil de 160 mmHg et plus.



3.4.1.1.2 Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

Les patients avec hypertension modérée et diabète font l'objet de l'analyse BPLTTC meta-analysis (Sundström 2011). La pression artérielle cible a été orientée par des études telles que HOT, UKPDS et ADVANCE. Généralement suggérée comme suit : <135/80 mmHg – ou plus récemment <140/85 mmHg (Kjeldsen 2014). Quoi qu'il en soit, l'étude ACCORD, bien qu'insuffisante pour le critère de jugement cardiovasculaire primaire qui ne fut donc pas significatif, a révélé un taux d'attaque plus faible sur la cible de PAS <120 mmHg par rapport à <140 mmHg. Les patients diabétiques ont été exclus de l'étude SPRINT (Ambrosius 2014, National Heart, Lung, and Blood Institute 2015). Toutefois, étant donné que l'étude SPRINT révèle les mêmes avantages dans tous les sous-groupes, il n'est pas improbable que les cibles de traitement chez les patients diabétiques soient inférieurs <120 mmHg en PAS.

3.4.1.1.3. Conclusion du jury

Pour la réponse à cette question, le jury renvoie au point 3.2.1.3. :

Le jury propose – en concordance avec les guides de pratique clinique – le seuil de traitement de ≥ 140/90 mmHg chez les patients avec 'atteinte d'organes cibles' et chez les personnes avec des facteurs de risque additionnels.

3.4.1.2. Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de diabète type 2

3.4.1.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.4.1.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

ESH/ESC et JNC-8 recommandent une cible de traitement de <140 mmHg chez les adultes atteints de diabète type 2, alors que CHEP et Domus Medica recommandent une cible plus basse (<130 ou <125 mmHg, selon la présence ou non de néphropathie). Les cibles diastoliques diffèrent entre guides de pratique clinique, allant de <90 à <80 mmHg ou même 75 mmHg en cas de néphropathie.

Tableau 16. Summary of BP targets in type 2 diabetics in selected guidelines.

	AGREE		Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	-	<130	C	<80	A
Domus	73%	Without nephropathy	130	1B	80	1B
		With nephropathy	125	1B	75	1B
ESH/ESC	50%	-	<140	IA	<85	IA
JNC-8	82%	-	<140	E	<90	E

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; NG= not graded.



3.4.1.2.1.2. Que disent les études ?

Lower targets (LT) (<130/85 mmHg) versus standard targets (ST) (<140-160/90-100 mmHg) in people with diabetes

Bibliography: Cochrane Arguedas 2013 Including 5 RCTs: ABCD-2V 2006 (Estacio 2006), ABCD-H 1998 (Estacio 1998), ABCD-N 2002 (Schrier 2002), ACCORD BP 2010 (Cushman 2010), HOT 1998 (Hansson 1998).

Dans cette méta-analyse Cochrane de 5 RCTs, une cible plus stricte (définie comme <130/85 mmHg) a été comparée à une cible standard (<140-160/90-100 mmHg) chez des patients atteints de diabète. Les résultats pour les cibles systoliques et diastoliques étaient calculés séparément. Les patients inclus étaient âgés de 40 à 81 ans. La durée du suivi allait de 1,9 à 5 ans. Il n'y a qu'une étude qui évaluait la cible de pression systolique. Les quatre études qui évaluaient la cible de pression diastolique avaient de sérieuses lacunes méthodologiques, comme une randomisation inadéquate, ou rapportaient les résultats de manière incomplète, ce qui limite la confiance du groupe bibliographique dans ces résultats.

Trois autres méta-analyses (Bangalore 2011, Reboldi 2011, McBrien 2012) ont évalué des questions similaires mais n'ont pas été retenues pour cette revue, dans le premier cas parce que les pressions artérielles obtenues plutôt que celles ciblées ont été évaluées (Bangalore 2011), dans un autre cas parce que les cibles de PAS et PAD ont été groupées (McBrien 2012), dans le troisième parce que des cibles qui de nos jours sont considérées assez hautes (<150/85) ont été rassemblées avec d'autres dans le groupe "cible intensive" (Reboldi 2011). Malgré cela ces méta-analyses rapportent des résultats similaires à la méta-analyse Cochrane.

La revue systématique par JNC-8 inclut en plus 3 autres études (plus anciennes) qui évaluaient les cibles de pression artérielle chez des patients diabétiques (SHEP 1996 (Curb 1996), Syst-Eur 1999 (Fagard 1999), UKPDS 1998 (UK Prospective Diabetes Study Group 1998a)). Cependant, ces études évaluaient des cibles de pression artérielle qui seraient considérées trop hautes aux normes d'aujourd'hui (PAS <150 à >160 mmHg par ex.) ; ces études ne sont donc pas rapportées en détail dans ce document.

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130mmHg) ne diminue pas significativement la mortalité versus cible de pression artérielle standard (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAD plus basse (<85 mmHg) ne diminue pas significativement la mortalité versus cible de PAD standard (<90-100 mmHg).

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) ne diminue pas significativement la mortalité cardiovasculaire versus cible de pression artérielle standard (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAD plus basse (<85 mmHg) ne diminue pas significativement la mortalité cardiovasculaire versus cible de PAD standard (<90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence



Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) ne diminue pas significativement le taux d'infarctus du myocarde versus cible de pression artérielle standard (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAD plus basse (<85 mmHg) ne diminue pas significativement le taux d'infarctus du myocarde versus cible de PAD standard (<90-100 mmHg).

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) diminue significativement le taux d'AVC versus cible de pression artérielle standard (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAD plus basse (<85 mmHg) ne diminue pas significativement le taux d'AVC versus cible de PAD standard (<90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) ne diminue pas significativement le taux d'insuffisance cardiaque congestive versus cible de pression artérielle standard (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAD plus basse (<85 mmHg) ne diminue pas significativement le taux d'insuffisance cardiaque congestive versus cible de PAD standard (<90-100 mmHg).

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) ne diminue pas significativement le taux d'insuffisance rénale en phase terminale versus cible de pression artérielle standard (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) ne diminue pas significativement le taux d'effets indésirables graves (total de morbidité sérieuse et mortalité) versus cible de pression artérielle standard (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les personnes hypertendues et diabétiques, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) augmente significativement tous les autres effets indésirables graves (exclus: IM, AVC, insuffisance cardiaque et insuffisance rénale en phase terminale) versus cible de pression artérielle standard (<140-160/90-100 mmHg).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Données observationnelles

Cooper-DeHoff 2010

Ceci est une analyse post-hoc d'un RCT dans un sous-groupe de 6.400 patients avec 16.893 patients-années de suivi, qui évalue la mortalité et les événements cardiovasculaires chez des patients hypertendus atteints de diabète et de maladie coronarienne. La PAS obtenue a été analysée et comparée aux taux d'événements chez les patients sous maîtrise tensionnelle stricte (<130 mmHg), maîtrise habituelle (130-140 mmHg) et hypertension non-contrôlée (>140 mmHg). Chez les patients



avec une PAS obtenue de <130 mmHg, il n'y avait pas de diminution significative pour un critère d'évaluation composite de mortalité toute cause, IM non-fatal et AVC non-fatal, et une augmentation limite de la mortalité de toutes causes, qui devint significative pendant le suivi prolongé.

Vamos 2012

Cette étude de cohorte prospective chez 126.092 patients récemment diagnostiqués diabétiques, avec un suivi médian de 3,5 ans, n'a pas trouvé de risque réduit de mortalité toute cause chez les patients avec une pression artérielle obtenue <130/80 mmHg, versus patients sous contrôle "habituel" (PAS 130 à <140 mmHg et PAD 80 à <85 mmHg). Des pressions artérielles basses, <120/75 mmHg, sont associées significativement avec un risque accru de mortalité de toutes causes.

Sundstrom 2013

Cette étude est une analyse des données d'une étude de cohorte rétrospective, en première ligne de soins, et avec un suivi médian de 4,5 ans. L'étude de cohorte incluait 34.009 patients avec un diabète type 2, sans maladie cardiovasculaire initiale. Le risque de développer des événements fut évalué en fonction de différentes valeurs de PAS et PAD, et en fonction de la présence ou l'absence de traitement. L'association du risque d'événements et de la pression artérielle suit une courbe en "U" aussi bien chez les patients avec et sans traitement.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 sans traitement antihypertenseur, le risque le plus bas de développer des événements cardiovasculaires se situait à une pression artérielle de 135/76mmHg, alors que le risque de mortalité le plus bas a été observé à une pression de 142/78 mmHg. Comparé à une PAS de <130 mmHg, une PAS >160 mmHg était associée avec un risque significativement plus élevé d'événements cardiovasculaires, mais pas de mortalité.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 avec traitement antihypertenseur, le risque le plus bas de développer des événements cardiovasculaires se situait à une pression artérielle de 139/74mmHg, alors que le risque de mortalité le plus bas a été observé à une pression de 150/79 mmHg.

Conclusion :

Chez des patients hypertendus atteints de diabète de type 2, une cible tensionnelle très stricte (PAS <130 mmHg) ne semble pas associée à une diminution plus grande du risque d'événements cardiovasculaires ou de mortalité, versus cible habituelle (PAS <140 mmHg). Des pressions artérielles basses, sous 120 à 130 mmHg, semblent associées significativement à un risque accru de mortalité.

GRADE: LOW quality of evidence

3.4.1.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

L'expert suggère d'extrapoler les résultats de l'étude SPRINT à toutes catégories de patients hypertendus, à noter que les patients présentant un diabète étaient exclus de l'étude SPRINT.

L'expert fait référence à l'étude HOT pour démontrer qu'une cible <80 mmHg se traduit par une diminution du risque.

3.4.1.2.3. Conclusion du jury

Les guides de pratique clinique proposent des pressions artérielles systoliques et diastoliques plus strictes, ce qui étonne le jury. Les RCTs analysés par le groupe bibliographique ne montrent généralement pas d'avantages d'une cible tensionnelle plus stricte. Le niveau de preuve de ces études varie de très faible à modéré. L'étude Cochrane est en faveur d'une cible tensionnelle classique par rapport à une cible tensionnelle stricte. Or, cette analyse Cochrane reprend les études mentionnées dans les guides de pratique européens ainsi que d'autres études publiées après les



guides de pratique. C'est pourquoi le jury recommande de conserver une cible de <140 mmHg et <90 mmHg.

(GRADE C, forte recommandation)

3.4.2. Insuffisance rénale

3.4.2.1. Seuils de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale

Pour la réponse à cette question, le jury renvoie également aux points 3.2.1. :

Les guides de pratique clinique sont d'accord sur le fait que le seuil de traitement pharmacologique pour des personnes atteintes de lésions des organes cibles ou à risque cardiovasculaire est une pression artérielle systolique égale ou supérieure à 140 mmHg et une pression diastolique égale ou supérieure à 90 mmHg.

3.4.2.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.4.2.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Tableau 17. Summary of BP thresholds in chronic kidney disease in selected guidelines.

	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
ESH/ESC	50%	140	OR	90	IB
JNC-8	84%	140		90	E
NICE	84%	140		90	NG

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; NG= not graded.

Les guides de pratiques sont d'accord pour un seuil de 140/90 mmHg pour débuter un traitement antihypertenseur chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

3.4.2.1.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

Les résultats de l'étude SPRINT s'appliqueront certainement aux adultes en insuffisance rénale ou avec ischémie coronaire et aussi très probablement chez les personnes atteintes de maladies cérébrovasculaires.

3.4.2.1.2. Conclusion du jury

Le jury se rallie aux guides de pratique clinique, à savoir une valeur seuil de 140/90 mmHg pour l'initiation d'un traitement pour l'hypertension chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

(GRADE C, forte recommandation)



3.4.2.2. Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique

3.4.2.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.4.2.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Chez les patients non-diabétiques atteints d'insuffisance rénale sans protéinurie manifeste, les guides de pratique clinique sont d'accord pour une cible de <140/90 mmHg, à l'exception du guide Domus Medica Hypertension 2009, où la cible de traitement est 130/80 mmHg.

Chez les patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale, ESH/ESC recommande une cible de traitement de <140/85 mmHg, alors que NICE recommande une cible plus stricte de <130/80mmHg pour cette population.

(ESC : "Une cible PAD de <90 mmHg est toujours recommandée, sauf pour les patients diabétiques pour lesquels des valeurs <85 mmHg sont recommandées. Il faudrait néanmoins prendre en compte le fait que les valeurs PAD entre 80 et 85 mmHg sont sûres et bien tolérées. (IA)")

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale avec protéinurie manifeste, les cibles de traitement diffèrent entre les guides de pratique clinique : PAS <130 à <125 mmHg et PAD de <90 à <75 mmHg.

Tableau 18. Summary of BP targets in chronic kidney disease in selected guidelines.

	AGREE		Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	Non-diabetic	<140	B	<90	B
Domus	73%	Without proteinuria	130	1B	80	1B
		With proteinuria	<125	1B	<75	1B
ESH/ESC	50%	Non-diabetic	<140	IIaB	<90	IA
		Diabetic	<140	IIaB	<85	IA
		Overt proteinuria	<130	IIbB	<90	IA
JNC-8	82%	-	<140	E	<90	E
Domus CNI	64%	-	120-139	1B	60-89	1B
NICE CKD	93%	-	120-139	NG	<90	NG
		Diabetic or ACR of ≥70 mg/mmol	120-129	NG	<80	NG

ACR= Albumin/creatinine ratio. GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; NG= not graded.

3.4.2.2.1.2. Que disent les études ?

Strict blood pressure target versus standard blood pressure target

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

Dans cette méta-analyse, une cible tensionnelle stricte a été comparée à une cible standard. En général, les études établissent une cible de pression artérielle pour le groupe sous contrôle strict à 10-15 mmHg de moins que le groupe sous contrôle standard. Cela dit, il y avait une variabilité inter-études pour les cibles de pression artérielle absolue sélectionnées. Les agents antihypertenseurs utilisés pour atteindre ces pressions artérielles variaient aussi entre les études. Peu de participants souffraient de diabète.



Il n'y avait pas de réduction significative du risque de mortalité cardiovasculaire ou de mortalité de toutes causes sous contrôle tensionnel strict versus contrôle tensionnel standard.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il n'y avait pas de réduction significative du risque d'infarctus fatal du myocarde avec un contrôle tensionnel standard versus contrôle tensionnel strict.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il n'y avait pas de réduction significative du risque d'AVC fatal avec un contrôle tensionnel standard versus contrôle tensionnel strict.

GRADE: LOW quality of evidence

Il n'y avait pas de réduction significative du risque d'insuffisance rénale en phase terminale avec un contrôle tensionnel standard versus contrôle tensionnel strict.

GRADE: LOW quality of evidence

Données observationnelles

Kovesdy 2013

Cette étude de cohorte rétrospective évaluait les données cliniques de 651.749 vétérans en insuffisance rénale non-dialysés, sur une durée médiane de 5,8 ans. Le risque de mortalité de toutes causes a été évalué pour différentes combinaisons de PAS et PAD. Une courbe d'association en "J" a été observée entre la mortalité de toutes causes et la PAS et PAD, avec un risque accru au dessus et en dessous d'une fourchette de pression entre 130-149/70-89 mmHg.

Kovesdy 2014

Cette étude de cohorte rétrospective évaluait les données cliniques de 77.765 vétérans en insuffisance rénale non-dialysés, sur une durée médiane de 6 ans. Le risque de mortalité de toutes causes a été évalué pour une PAS <120 mmHg versus 120-139 mmHg. Chez ces patients, une PAS obtenue de <120 mmHg était associée à une augmentation significative de la mortalité de toutes causes, comparé à une PAS obtenue de 120-139 mmHg.

Chiang 2014

Dans cette étude observationnelle prospective, 2.144 patients avec une insuffisance rénale chronique de stade 3-4 ont été suivis sur une médiane de 2,9 ans. Le risque d'événements cardiovasculaire, le besoin d'une thérapie de remplacement rénale (dialyse ou transplantation) et la mortalité de toutes causes à différentes PAS de base (fourchette: 96 à >140 mmHg) ont été évalués. Une pression artérielle initiale de >140 mmHg a été associée à un risque plus élevé de devoir recourir à une thérapie de remplacement rénal, mais pas de décès ou d'événements cardiovasculaires, dans l'entièreté de la population de l'étude. Chez les patients traités avec des médicaments antihypertenseurs, une PAS très basse (96-110 mmHg) a été associée à une augmentation significative du risque d'événements cardiovasculaires, et une PAS élevée (>140 mmHg) a été associée à un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires et de nécessité d'une thérapie de remplacement rénal.

Conclusion : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC), une pression artérielle basse semble associée à un risque élevé de morbidité et mortalité, mais la définition d'une pression artérielle basse diffère entre les études (<110, <120 ou <130 mmHg).

GRADE: LOW quality of evidence



3.4.2.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

L'expert suggère d'extrapoler les résultats de l'étude SPRINT à toutes catégories de patients hypertendus.

3.4.2.2.3. Conclusion du jury

Le jury constate que les guides de pratique clinique et les RCTs et les études observationnelles utilisent des valeurs cibles différentes. Le jury propose en ce cas une attitude conservatrice avec comme cible une valeur systolique <140 mmHg.

(GRADE C, faible recommandation)

3.4.3. Ischémie coronarienne (angor et post-infarctus)

3.4.3.1. Seuils de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de maladie coronarienne

Pour la réponse à cette question, le jury renvoie également aux points 3.2.1. :

Les guides de pratique clinique sont d'accord sur le fait que le seuil de traitement pharmacologique pour des personnes atteintes de lésions des organes cibles ou à risque cardiovasculaire est une pression artérielle systolique égale ou supérieure à 140 mmHg et une pression diastolique égale ou supérieure à 90 mmHg.

3.4.3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.4.3.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

ESH/ESC et NICE recommandent un seuil de 140/90 mmHg pour débiter un traitement antihypertenseur chez les patients atteints de maladies coronariennes, d'insuffisance cardiaque ou ayant eu un AVC auparavant.

Tableau 19. Summary of BP thresholds in cardiovascular disease in selected guidelines.

	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)	GoR/ LoE
ESH/ESC	50%	140	OR	90	IB
NICE	84%	140		90	NG

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; NG= not graded.

3.4.3.1.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

Les résultats de l'étude SPRINT s'appliqueront certainement aux adultes en insuffisance rénale ou avec ischémie coronaire et aussi très probablement chez les personnes atteintes de maladies cérébrovasculaires. En ce qui concerne l'ischémie coronaire, l'étude HOPE de haut niveau qui a comparé l'IECA ramipril au placebo (en plus d'un autre traitement) chez plus de 9.000 patients majoritairement atteints de maladies cardiaques coronaires, de diabète et d'hypertension, a révélé d'importants avantages de traitement actif dans les 3 quartiles avec les chiffres de pression artérielle plus élevés et non dans le quartile avec les chiffres de pression artérielle les plus bas (patients normotendus).



3.4.3.1.3. Conclusion du jury

Le jury se rallie aux guides de pratique clinique, à savoir une valeur seuil de 140/90 mmHg pour initier un traitement de l'hypertension chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire.

3.4.3.2. Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint de maladie coronarienne

3.4.3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.4.3.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

ESH/ESC recommande une cible de traitement de <140/90 mmHg chez les patients atteints de maladie coronarienne. Le guide CHEP avertit qu'il faut éviter de diminuer la pression diastolique sous 60 mmHg dans cette population.

Tableau 20. Summary of BP targets in coronary disease in selected guidelines.

	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	-	-	Be cautious when PAD is ≤60 mm Hg	D
ESH/ESC	50%	<140	IIaB	<90	IA

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; NG= not graded.

3.4.3.2.1.1. Que disent les études ?

-

Données observationnelles

Maddox 2010

Cette étude de cohorte prospective a suivi 22.430 patients hypertendus et atteints de maladie coronarienne, pendant 1,8 an en moyenne, et a évalué l'association entre les trajectoires de PAS (càd les mesures en série de pressions artérielles dans le temps) et un critère d'évaluation composite de décès de toutes causes, d'IM ou de procédures de revascularisation. Les patients étaient stratifiés dans un groupe sans diabète ou IRC initial, ou dans un groupe avec diabète ou IRC. Les trajectoires de pression artérielle étaient définies comme bonnes (avec des valeurs aux alentours de 120 mmHg), limites (mesures autour des 130 mmHg), améliorées (PAS élevée qui a diminué à un niveau normal pendant la période d'observation) et faibles (mesures persistantes ou régulières ≥140 pour le groupe sans diabète/IRC; ≥130 mmHg pour le groupe avec diabète/IRC). Dans aucun des deux groupes, il n'y avait d'association significative entre les trajectoires de pression artérielle et le critère d'évaluation principal. Il n'y a que dans la cohorte avec diabète et IRC que les trajectoires des pressions artérielles "bonnes" et "limites" étaient associées avec une réduction significative d'IM, comparé aux trajectoires de faible contrôle.

Les trois études suivantes sont des analyses post-hoc du même RCT en protocole ouvert (INVEST (Pepine 2003)) qui a évalué une stratégie de traitement sur base de vérapamil comparé à une stratégie sur base d'aténolol chez des patients hypertendus, de ≥50 ans, atteints de maladie coronarienne. Dans cette étude il y avait une cible tensionnelle de <140/90 mmHg pour la plupart des patients, et une cible de <130/85 mmHg chez les patients diabétiques ou en insuffisance rénale.



Messerli 2006

Cette analyse post-hoc d'un RCT chez 22.576 patients hypertendus et avec maladie coronarienne, qui furent suivis sur 2,7 ans, a évalué l'association entre les pressions artérielles atteintes et un critère d'évaluation composite de décès, IM non-fatal et AVC non-fatal. Une association en forme de "J" a été observée entre la pression artérielle et le critère d'évaluation principal, avec un nadir de pression de 130/74 mmHg, au dessus en et dessous duquel les événements augmentaient.

Bangalore 2014

Cette analyse post-hoc d'un RCT avec 22.308 patients-années de suivi, chez 8.354 patients hypertendus avec maladie coronarienne, âgés ≥ 60 ans, et avec PAS de base de >150 mmHg, a évalué l'association entre les pressions artérielles atteintes et la mortalité de toutes causes, l'infarctus du myocarde et les AVC. Comparée à une pression artérielle atteinte de <140 mmHg, une pression de 140 à <150 mmHg n'était pas associée de façon significative avec une augmentation du critère d'évaluation principal : un critère composite de décès de toutes causes, d'IM non-fatal ou d'AVC non-fatal, et n'était pas associée non plus à une augmentation de la mortalité de toutes causes ou du taux de tout IM. Cependant, les pressions artérielles plus élevées étaient associées à une augmentation significative de la mortalité cardiovasculaire et du taux d'AVC total.

Winchester 2013

Cette analyse se base sur les données d'un RCT et de son suivi sur les décès, chez 16.951 patients hypertendus avec maladie coronarienne et sur un suivi médian de 8,37 ans. L'association entre la PAS obtenue et la mortalité de toutes causes a été évaluée. Comparé au contrôle tensionnel usuel (PAS 130-139 mmHg), le contrôle strict (PAS <130 mmHg) n'était pas associé à une diminution significative de la mortalité de toutes causes. Une pression artérielle atteinte de ≥ 140 mmHg était cependant associée à une augmentation significative de la mortalité de toute cause, comparée au contrôle usuel.

Conclusion :

Chez les patients hypertendus souffrant d'une maladie coronarienne, une pression artérielle obtenue de <140 mmHg est associée avec de meilleurs résultats qu'une pression ≥ 140 mmHg. Il ne semble pas y avoir de bénéfice clair d'un contrôle tensionnel plus strict de <130 mmHg.

GRADE: LOW quality of evidence

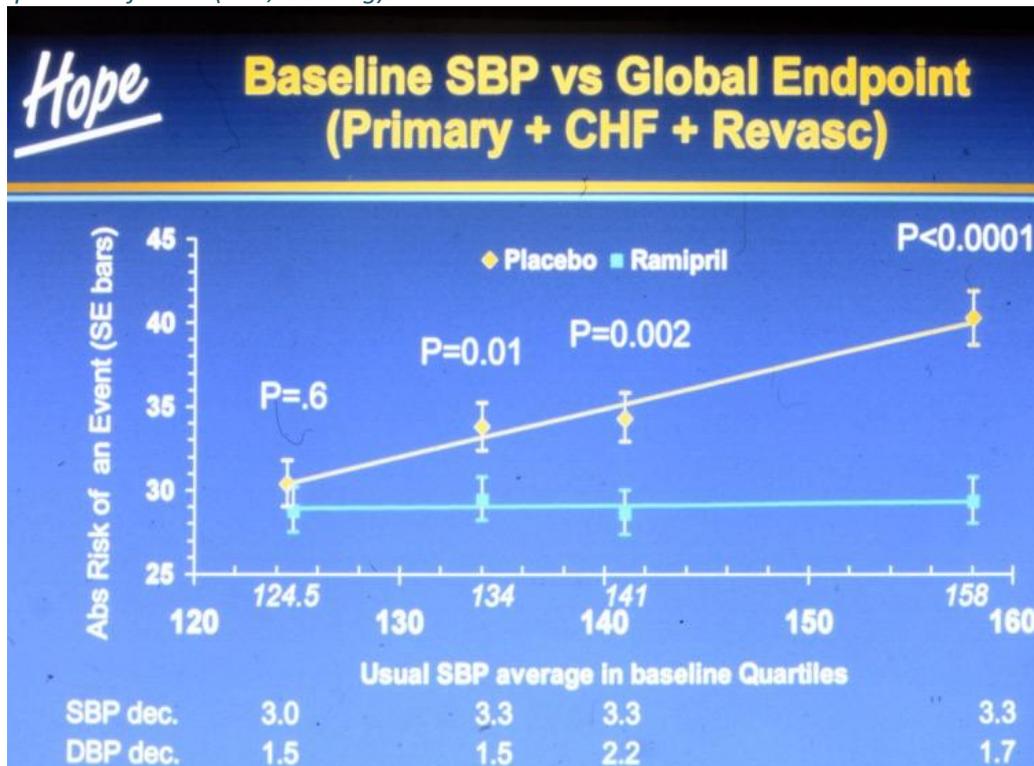
3.4.3.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

En ce qui concerne l'ischémie coronaire, l'étude HOPE de haut niveau qui a comparé l'IECA ramipril au placebo (en plus d'un autre traitement) chez plus de 9.000 patients majoritairement atteints de maladies cardiaques coronaires, de diabète et d'hypertension, a révélé d'importants avantages de traitement actif dans les 3 quartiles hypertensifs et non dans le quartile normotensif, comme illustré dans la figure 7.

Les résultats de l'étude SPRINT s'appliqueront certainement aux adultes à insuffisance rénale, insuffisance cardiaque ou avec ischémie coronaire.



Figure 7. Graphique téléchargé de New England J Med website in the fall of 1999. Dans l'étude HOPE, le ramipril diminue fortement les critères de jugement cardiovasculaires dans les 3 quartiles supérieurs de la TA systolique (en moyenne respectivement 134, 141 et 158 mmHg), mais pas dans le quartile inférieur (124,5 mmHg).



3.4.3.2.3. Conclusion du jury

Le jury propose une cible <140/90 mmHg.
(GRADE C, forte recommandation)

3.4.4. Insuffisance cardiaque

3.4.4.1. Seuils de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque

Pour la réponse à cette question, le jury renvoie également aux points 3.2.1. :

Les guides de pratique clinique sont d'accord sur le fait que le seuil de traitement pharmacologique pour des personnes atteintes de lésions des organes cibles ou à risque cardiovasculaire est une pression artérielle systolique égale ou supérieure à 140 mmHg et une pression diastolique égale ou supérieure à 90 mmHg.

3.4.4.2. Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque

3.4.4.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.4.4.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Aucun des guides de pratique clinique n'a spécifié de cible de traitement pour cette population.



3.4.4.2.1.2. Que disent les études ?

La recherche du groupe bibliographique n'a identifié aucune méta-analyse, RCT ou étude observationnelle en accord avec les critères d'inclusion.

3.4.4.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

Les résultats de l'étude SPRINT s'appliqueront certainement aux adultes à insuffisance rénale, insuffisance cardiaque ou avec ischémie coronaire.

3.4.4.2.3. Conclusion du jury

Comme cette population est très hétérogène (insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée) et qu'il n'existe aucune étude spécifique sur l'insuffisance cardiaque AVEC hypertension, le jury propose de suivre les guides de pratique sur l'insuffisance cardiaque³³ qui propose les mêmes cibles thérapeutiques que celles recommandées en cas d'absence d'insuffisance cardiaque.

Le jury propose une cible <140 /90 mmHg.

3.4.5. Affection cérébrovasculaire

3.4.5.1. Seuils de traitement de l'hypertension chez l'adulte ayant fait un AVC

Pour la réponse à cette question, le jury renvoie également aux points 3.2.1. :

Les guides de pratique clinique sont d'accord sur le fait que le seuil de traitement pharmacologique pour des personnes atteintes de lésions des organes cibles ou à risque cardiovasculaire est une pression artérielle systolique égale ou supérieure à 140 mmHg et une pression diastolique égale ou supérieure à 90 mmHg.

3.4.5.2. Cible de traitement de l'hypertension chez l'adulte ayant fait un AVC

3.4.5.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.4.5.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Aussi bien CHEP que ESH/ESC recommandent une cible de traitement de <140/90 mmHg chez les patients ayant fait un AVC.

Tableau 21. Summary of BP targets in patients with previous stroke in selected guidelines

	AGREE	Systolic (mmHg)	GoR/LoE	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	<140	C	<90	C
ESH/ESC	50%	<140	IIaB	<90	IA

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; NG= not graded.

³³ Acute and Chronic Heart Failure, ESC Clinical Practice Guidelines, 2012



3.4.5.2.1.1. Que disent les études ?

Lower (<130 mmHg) versus higher (130-149 mmHg) blood pressure target in patients with recent lacunar stroke

Bibliography: Benavente 2013 (SPS3)

Ceci est un RCT en protocole ouvert chez 3.020 patients ayant souffert récemment d'un infarctus cérébral lacunaire. L'âge moyen était de 63, le suivi moyen de 3,7 ans et l'essai évaluait l'effet d'une cible de pression artérielle plus haute (130-149 mmHg) versus une cible plus basse (<130 mmHg) sur le taux d'AVC. Cependant cette étude incluait aussi bien des patients hypertendus que normotendus. Le groupe bibliographique a choisi de rapporter les résultats de l'analyse en sous-groupes qui concernait uniquement sur les patients hypertendus (2.706 patients). Le résultat était similaire à celui de l'étude pour l'entièreté de la population.

Chez les personnes hypertendues ayant fait un AVC, une cible de PAS plus basse (<130 mmHg) ne diminue pas significativement le taux d'AVC versus cible de PAS standard (<130-149 mmHg).

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Données observationnelles

Arima 2006

Cette analyse post-hoc d'un RCT évalue les données de 6.105 patients avec un AVC préalable, suivis sur une moyenne de 3,9 ans. Le risque de développer des événements chez des patients avec des pressions artérielles atteintes différentes fut analysé. Les résultats numériques pour les critères d'évaluations sélectionnés ne sont pas rapportés dans cet article.

Les auteurs concluent: "L'association de l'incidence d'AVC avec la pression artérielle obtenue dans le suivi était continue, sans évidence d'une courbe en "J" dans la fourchette des pressions artérielles obtenues de 112 à 168 mmHg. Les résultats des analyses basées sur le suivi pour la PAD montrent une tendance similaire pour les PAD obtenues, allant de 72 à 102 mmHg. Il y avait aussi une relation forte et continue entre les pressions artérielles obtenues dans le suivi et le critère événements cardiovasculaires majeurs."

GRADE: LOW quality of evidence

3.4.5.2.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

Ce groupe a été exclu de l'étude SPRINT et a fait l'objet d'un examen dans l'étude SPS3 limitée de puissance insuffisante. En l'occurrence, l'étude sino-européenne SHOT est toujours en cours et l'étude PROGRESS fournit des résultats d'essai avec un IECA en combinaison avec un diurétique.

3.4.5.2.3. Conclusion du jury

Les données sont de faible qualité (faible à très faible) et peu nombreuses. Actuellement en absence de données suffisantes le jury propose la cible de <140 mmHg systolique chez les patients ayant fait un AVC.

(GRADE C, forte recommandation)

Le jury constate qu'aucune donnée sur la pression artérielle diastolique n'est reprise dans les études et se rallie aux guides de pratique qui proposent <90 mmHg comme valeur cible diastolique.



3.5. Quelles sont les valeurs seuils et cibles d'un traitement médicamenteux pour : Une personne âgée de plus de 80 ans?

3.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

3.5.1.1. Valeurs seuils

3.5.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

3.5.1.1.1.1. CHEP Hypertension 2015 (Daskalopoulou 2015)

Chez les personnes très âgées (≥ 80 ans) qui ne sont pas diabétiques ou sans atteinte d'organes cibles, le seuil de PAS pour initier une thérapie médicamenteuse est ≥ 160 mmHg (Grade C).

3.5.1.1.1.2. Résumé

Les guides de pratique ne sont pas d'accord pour le seuil auquel débiter le traitement de l'hypertension pour les personnes âgées. Le guide de pratique CHEP stipule que l'âge ne joue pas de rôle dans le choix d'un seuil, mais seuls les facteurs de risque cardiovasculaire. ESH/ESC stipule que pour les personnes ≥ 65 ans, le seuil est une PAS ≥ 160 mmHg, mais un seuil inférieur peut être pris en considération si le traitement est bien toléré et si le patient a moins de 80 ans. JNC-8 recommande un seuil de $\geq 150/90$ mmHg pour tous les patients âgés de 60 ans ou plus.

Tableau 22. Summary of BP thresholds in the elderly in selected guidelines

	AGREE	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)		GoR/ LoE
CHEP	82%	≥ 160	OR	≥ 100	All patients, regardless of age/ no organ damage, no CV risk factors	B
		≥ 140		≥ 90	All patients, regardless of age/ in presence of organ damage or CV risk factors	B
		≥ 160		-	≥ 80 years without diabetes or organ damage	C
ESH/ ESC	50%	≥ 160		-	≥ 65 years	IA
		140-159		-	If well tolerated and < 80 years	IIbC
JNC-8	82%	≥ 150			≥ 90	≥ 60 years

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found..** of the systematic literature review; NG= not graded.



3.5.1.1.2. Que disent les études ?

Antihypertensive treatment versus no treatment in hypertensives ≥ 80 years.

Bibliography: Bejan-Angoulvant 2010, HYVET 2008 (Beckett 2008)

Dans cette méta-analyse de 8 RCTs, le traitement antihypertenseur versus placebo ou pas de traitement fut évalué chez des patients hypertendus (3 essais chez des patients avec hypertension systolique isolée PAS ≥ 160 mmHg, 2 essais avec hypertension systolique et diastolique PAS ≥ 160 mmHg et PAD ≥ 90 mmHg, 3 essais avec des hypertensions systoliques/diastoliques mixtes). Les données concernant les patients ≥ 80 ans ont été extraites de ces RCTs. Suivi moyen: 13 mois à 4,6 années. Deux de ces RCTs (HYVET-pilot et HYVET) n'incluaient que des patients âgés de 80 ans ou plus.

Le traitement antihypertenseur chez les personnes âgées de 80 ans ou plus avec hypertension systolique, diastolique ou les deux, ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative de la mortalité versus placebo ou aucun traitement.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il ne donne pas non plus de différence statistiquement significative pour la mortalité cardiovasculaire versus placebo ou aucun traitement.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Le traitement antihypertenseur chez les personnes âgées de 80 ans ou plus avec une hypertension systolique, diastolique ou les deux, diminue le risque d'événements cardiovasculaires, d'AVC et d'insuffisance cardiaque.

GRADE: HIGH quality of evidence

Le traitement antihypertenseur chez les personnes âgées de 80 ans ou plus avec une hypertension systolique, diastolique ou les deux, ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative des événements coronariens versus placebo ou aucun traitement.

GRADE: LOW quality of evidence

Le groupe bibliographique n'a pas beaucoup d'informations sur les effets indésirables.

L'étude HYVET inclut 3.845 patients âgés de 80 ans ou plus, avec un PAS soutenue de ≥ 160 mmHg. (Les critères d'inclusion pour la pression diastolique furent modifiés pendant le recrutement, ce qui permit d'admettre des patients avec une hypertension systolique isolée.) Les patients reçurent de l'indapamide ou un placebo et furent suivi sur une médiane d' 1,8 ans, et vers une cible de PAS < 150 mmHg et PAD < 80 mmHg.

Le critère d'évaluation principal était le nombre d'AVC (fatals ou non). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le traitement et le groupe placebo.

Dans cette étude, il y avait une diminution statistiquement significative de la mortalité de toutes causes (qui était un critère d'évaluation secondaire) versus placebo.

Des informations d'une analyse de sous-groupe préspecifiée de l'étude HYVET (Beckett 2014) suggèrent que pour les personnes ≥ 85 ans, comparé à celles de ≥ 80 ans, le bénéfice du traitement sur la mortalité totale, l'insuffisance cardiaque et les événements cardiovasculaires pourrait être atténué. Dans d'autres analyses de sous-groupes, il n'apparaît pas de relation claire entre la PAS initiale (divisée en tranches de 160-179, 170-179 et > 180 mmHg) et les résultats cliniques. Un manque de puissance statistique diminue la fiabilité de ces résultats.



Conclusions pour le seuil de traitement chez les patients âgés de 80 ans ou plus :

Puisque les critères d'inclusion diffèrent entre les études, il est difficile de formuler une conclusion sur un seuil spécifique à partir duquel les bénéfices d'un traitement antihypertenseur l'emportent sur les risques.

Données observationnelles : seuil de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥80 ans

Blom 2013

Cette étude de cohorte prospective a suivi 4.621 patients néerlandais âgés de ≥55 ans, sans maladie cardiovasculaire préalable, et fut discutée au chapitre 3.3.1.2.1.

Les auteurs concluent: entre 55 et 75 ans, une PAS élevée prédit un risque de mortalité plus élevé, mais à partir de 75 ans une tendance significative montre que la PAS ne prédit plus le risque de mortalité.

Blom 2013 référence aussi 17 autres études observationnelles dont la conclusion est qu'une PAS élevée ne prédit pas la mortalité à partir de 75 ans.

Rapsomaniki 2014

Cette étude de cohorte de 1.250.000 patients avec 5,2 ans de suivi, dans une population sans maladie cardiovasculaire initiale, a été commentée au chapitre 3.3.1.2.1. Dans le groupe âgé de 80 ans et plus, les risques d'insuffisance cardiaque, d'IM, de maladie artérielle périphérique (stratifiées en fonction de la PAS) sont significativement accrus avec des pressions artérielles de 160-179 mmHg et ≥180 mmHg, comparé à une PAS de référence de 115 mmHg. Le risque d'angine de poitrine stable est accru avec une PAS de 115-130 mmHg ainsi qu'avec toutes les pressions plus élevées, comparé à la PAS de référence.

Les associations avec la PAS ou PAD diminuent avec l'âge.

GRADE: LOW quality of evidence

3.5.1.2. Valeurs cibles

3.5.1.2.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

La plupart des guides de pratiques sont d'accord sur le fait que chez les personnes très âgées (80 ans ou plus), la cible de traitement est une pression artérielle systolique <150 mmHg. Pour les patients âgés (60/65 à 80 ans), les cibles de traitement vont de <150 à <140 mmHg dans les différents guides de pratique. La plupart des guides de pratique préconisent de prendre en compte la santé générale et la tolérance du traitement lors du choix de la cible de traitement chez les personnes âgées.

**Tableau 23.** Summary of BP targets in the elderly in selected guidelines

	AGREE	Population	Systolic (mmHg)	Diastolic (mmHg)	GoR/LoE
CHEP	82%	≥80 years	<150	-	C
Domus	73%	>80 years and healthy without important comorbidities	150	80	2B
ESH/ESC	50%	Elderly <80 years	150-140	-	IA
		Fit elderly <80 years	<140		IIbC
		Fragile elderly	Adapted to individual tolerability		IIbC
		>80 years in good physical and mental conditions	150-140		IB
JNC-8	82%	≥60 years	<150	<90	A
NICE	84%	≥80 years	<150	<90	NG

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found..** of the systematic literature review; NG= not graded.

3.5.1.2.2. Que disent les études ?

Antihypertensive treatment versus no treatment in hypertensives ≥80 years. Treatment target <150/80 mmHg.
Bibliography: Beckett, 2008 (HYVET)

L'étude HYVET inclut 3.845 patients âgés de 80 ans ou plus, avec une PAS soutenue de ≥ 160 mmHg. (Les critères d'inclusion pour la pression diastolique furent modifiés pendant le recrutement, ce qui permit d'admettre des patients avec une hypertension systolique isolée.) Les patients reçurent de l'indapamide ou un placebo et furent suivi sur une médiane d' 1,8 ans, et vers une cible de PAS <150 mmHg et PAD <80 mmHg.

Le critère d'évaluation principal était l'AVC (fatal ou non). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le traitement et le groupe placebo pour ce critère.

Dans cette étude, le traitement a permis d'obtenir une diminution statistiquement significative de la mortalité de toutes causes et des décès suite à un AVC (critères d'évaluation secondaires) versus placebo.

Une analyse en sous-groupes présélectionnés de l'étude HYVET (Beckett 2014) suggère que pour les personnes ≥85 ans, versus celles de ≥80 ans, le bénéfice du traitement sur la mortalité totale, l'insuffisance cardiaque et les événements cardiovasculaires pourrait être atténué. Dans d'autres analyses de sous-groupes, il n'apparaît pas de relation claire entre la PAS initiale (divisée en tranches allant de 160-179, 170-179 et >180 mmHg) et les résultats cliniques. Un manque de puissance statistique diminue la fiabilité de ces résultats.

Le traitement antihypertenseur visant une cible de <150/80 mmHg chez les personnes âgées de ≥80 ans avec hypertension systolique, diastolique, ou les deux, donne une diminution du taux de mortalité, de la mortalité par AVC et des effets indésirables graves versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence



Le traitement antihypertenseur visant une cible de <150/80 mmHg chez les personnes âgées de ≥80 ans avec une hypertension systolique, diastolique, ou les deux, ne donne pas de diminution du taux d'AVC ou de la mortalité cardiovasculaire versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Données observationnelles : Cible de traitement de l'hypertension pour les patients âgés ≥80 ans

Denardo 2010

Cette analyse en sous-groupes présélectionnés d'un RCT de 22.576 patients hypertendus a évalué l'association entre la pression artérielle obtenue et le risque d'un critère composite de mortalité de toutes causes, d'IM non-fatal, et d'AVC non-fatal, stratifié par tranches d'âge. Cette association suivait une courbe en "J". Le nadir de pression artérielle, en dessous et au dessus duquel le risque du critère d'évaluation composite augmente, était de 140/70 mmHg chez les patients âgés ≥80 ans. Cette pression systolique est plus haute, et cette pression diastolique légèrement plus basse que le nadir de pression artérielle chez les groupes plus jeunes.

GRADE: LOW quality of evidence

3.5.2. Avis de l'expert (Boland 2015)

L'approche clinique d'une personne hypertendue âgée de 80 ans et plus sera elle surtout orientée vers la spécificité de la personne, tenant en compte - outre l'hypertension artérielle et ses comorbidités (telles que le diabète de type 2, l'obésité, l'insuffisance rénale, la fibrillation auriculaire, l'insuffisance cardiaque, la maladie coronarienne, la thrombose cérébrale, la démence ...) - la multimorbidité (principales maladies qui ne sont pas en relation avec l'hypertension artérielle), la polymédication (souvent source de prescriptions inappropriées), l'espérance de vie résiduelle, les préférences individuelles et le profil gériatrique global : robuste ou fragile. Une caractéristique essentielle du « 4^e âge » (personnes âgées de 80 ans et plus) est sa grande hétérogénéité en termes de santé, capacités fonctionnelles, projets et espérance de vie. Cette distinction fondamentale entre les patients âgés en « bonne condition physique et mentale » et ceux avec « fragilité » fait partie intégrante des recommandations européennes de 2013 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle (ESH/ESC). Cela dit, le diagnostic de la fragilité n'y est pas proposé et la recommandation est de « *laisser au médecin les décisions concernant les médicaments antihypertenseurs, selon le suivi des effets cliniques observés* »...

Le jury fait remarquer que l'expert se base sur l'étude intéressante ci-dessous qui n'a pas été reprise dans l'étude de la littérature: Benetos 2015 (Polypharmacy in the Aging Patient Management of Hypertension in Octogenarians. Benetos et al. JAMA. 2015; 314 (2):170-180)

3.5.2.1. Valeurs seuils

3.5.2.1.1. Selon le consensus ACCF/AHA 2011

Ce consensus recommande une valeur systolique de 150 mmHg chez les personnes de 80 ans et plus. Des valeurs semblables ont été proposées par les guides de pratique ESH/ESC de 2013 (ESH/ESC 2013).

3.5.2.1.2. Selon les gériatres, le seuil de pression artérielle systolique (PAS) pour initier un traitement médicamenteux est de 160 mmHg chez les personnes âgées (Morley 2013).

Chez les personnes âgées de 80 ans et plus, il importe de distinguer le profil global : robuste ou fragile.



- Chez une personne octogénaire à profil robuste, la stratégie sera semblable à celle suivie chez les patients plus jeunes, à savoir l'utilisation d'un seuil de 160 mmHg pour la PAS. Cette recommandation correspond aux données de l'étude HYVET (Beckett 2008).
- En cas de fragilité observée, il n'y a pas de valeur seuil précise au-delà de laquelle un traitement médicamenteux doit être instauré (absence de données scientifiques à ce propos). Une valeur minimale de 130 mmHg pour la PAS est proposée (Benetos 2015).

3.5.2.2. Valeurs cibles

3.5.2.2.1. Dans la littérature médicale, la réponse à cette question-ci est également relativement floue. Le consensus d'experts déjà cité plus haut (ACCF/AHA-2011) écrit que « bien que la valeur cible optimale du traitement de la pression artérielle par médicament n'est pas précisée, un objectif thérapeutique d'une systolique entre 140 et 145 mmHg (si bien tolérée) chez des personnes âgées de 80 ans et plus, est raisonnable ». (ACCF/AHA 2011)

Par contre, des essais cliniques randomisés ont été rarement réalisés chez des personnes âgées de 80 ans et plus, et l'essai clinique le mieux connu est celui de l'étude HYVET (Beckett 2008). Selon l'étude HYVET, la réponse à la question de la cible thérapeutique systolique semble simple : 150 mmHg.

3.5.2.2.2. Avis du gériatre

3.5.2.2.2.1. Etude HYVET

Un point fort de l'étude est de proposer une cible thérapeutique accessible en pratique médicale : 150 mmHg de systolique.

De nombreux patients hypertendus âgés de plus de 80 ans, que nous rencontrons dans nos pratiques médicales, n'auraient pas été éligibles pour l'étude HYVET. Les résultats de cette étude ne peuvent pas être simplement extrapolés, lorsque se pose la question de comment les traiter correctement pour leur hypertension artérielle.

3.5.2.2.2.2. Etude PARTAGE (Benetos 2014)

Ces auteurs, gériatres principalement, proposent une PAS ≥ 130 mmHg chez les personnes fragiles âgées de plus de 80 ans et une déprescription de la médication anti-hypertensive le cas échéant.

<i>Objectifs pression artérielle cible chez les personnes plus âgées ?</i>
<i>Opinion gériatrique</i>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Les cibles de pression artérielle pour débiter une thérapie anti-hypertensive sont imprécises chez les personnes plus âgées</i> • <i>Chez les plus de 80 ans, prendre en compte forme physique/ fragilité profil clinique</i> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <i>Forme physique : prendre en compte $S_{\sim 140}$ (HYVET, NEJM 2008)</i> ➤ <i>Fragilité: pas de valeur PAS optimale précise</i> <i>prendre en compte une valeur minimale ($S_{\geq 130}$)</i> <p><i>(PART-AGE, JAMA 2015)</i> <i>(JAMA 2015, 314(2):170-80)</i></p>
<i>Boland 2015 (adapté)</i>



Objectifs de pression artérielle cible chez les personnes plus âgées hypertendues		
<i>Opinion gériatrique, résumé</i>		
PAS, mmHg	Bonne forme physique (FIT)	Fragilité (FRAIL)
Valeur seuil	160	?
Valeur cible	≤ 150	≥ 130

3.5.3. Conclusion du jury : valeurs seuil et cible pour les plus de 80 ans

Etant donné que les critères d'inclusion pour la pression artérielle diffèrent entre les études et que les preuves globales sont limitées, il est difficile de formuler une conclusion quant à une valeur seuil spécifique pour laquelle les bénéfices d'un traitement antihypertenseur chez les plus de 80 ans dépassent les risques. Selon l'opinion d'un expert, une valeur seuil systolique de 160 mmHg peut être utilisée chez des personnes âgées en bonne santé.

La plupart des guides de pratique sont unanimes : pour les personnes âgées sans fragilité (âgées de 80 ans et plus), la cible de traitement est une PAS de <150 mmHg. La plupart des guides de pratique et des opinions d'experts préconisent de prendre en compte l'état de santé général, le niveau de fragilité et la tolérance au traitement lorsqu'il s'agit de décider de la cible de traitement chez les personnes âgées.

Le jury se rallie à ce point de vue. (*GRADE C, forte recommandation*)

Chez les personnes âgées "fragiles", il est conseillé de ne pas faire descendre la pression artérielle systolique sous les 130 mmHg. (*avis d'expert, forte recommandation*)



4. Traitement médicamenteux initial : choix chez un adulte de moins de 60 ans

Quel est le meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement initial d'une HTA, monothérapie versus autre monothérapie ou versus polythérapie, chez

- Un adulte sans comorbidité ni complication de l'HTA ?
- Un adulte avec complication (atteinte d'un organe cible) de l'HTA ?
- Un adulte présentant une des affections suivantes : diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, ischémie coronarienne (angor et post-infarctus), affection cérébrovasculaire ?

4.1. Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint d'hypertension primaire non-complicquée (avec ou sans facteurs de risque)

4.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

4.1.1.1.1. Sans facteurs de risque

Comme traitement initial chez les patients atteints d'hypertension primaire non-complicquée, CHEP, Domus Medica et ESH/ESC recommandent de faire un choix entre les 5 classes principales (diurétiques, bêta-bloquants, IECA, sartans, antagonistes du calcium), avec une préférence pour les diurétiques thiazides/de type thiazidiques comme premier choix pour deux guides de pratique clinique. JNC-8 ne recommande que 4 classes et exclut les bêta-bloquants. NICE recommande un IECA ou un sartan comme premier choix pour les patients âgés de moins de 55 ans, et un antagoniste du calcium (ou thiazidique si un antagoniste du calcium n'est pas avisé) pour les patients de plus de 55 ans.



Deux guides de pratique clinique recommandent d'évaluer s'il est possible d'initier une combinaison de deux médicaments dans les cas où la pression artérielle est très élevée.

Deux guides de pratique clinique offrent des recommandations spécifiques pour les patients avec une hypertension systolique isolée. Pour cette population, CHEP recommande de choisir entre un thiazide / diurétique de type thiazidique, un antagoniste du calcium ou un IECA pour le traitement initial. NICE recommande un IECA ou un sartan comme premier choix pour les patients de moins de 55 ans et un antagoniste du calcium (ou thiazide si un antagoniste du calcium n'est pas adapté) pour les personnes de plus de 55 ans.

Tableau 24. Summary of recommended antihypertensive **treatment choice** in diastolic and/or systolic primary uncomplicated hypertension and in isolated hypertension

Primary uncomplicated hypertension		
Diastolic and/or systolic hypertension		
	Initial treatment	GoR/LoE
CHEP	Th or Th-I	A
	BB	B
	ACE-I	B
	ARB	B
	CCB	B
	Consider combination if PAS \geq 20 mmHg or PAD \geq 10 mmHg above target	C
	BB not as initial treatment \geq 60 years	A
Domus	First choice: Th/Th-I; Other options are BB, ACE-I, ARB or CCB	1A
ESH/ESC	diuretics, ACE-I, ARB, CCB or BB	IA
	Markedly high baseline BP: 2 drugs	IIbC
JNC-8	Th, CCB, ACE-I, ARB Alone or in combination	B
	If goal BP not reached within a month of treatment, increase dose initial drug or add second drug	E
NICE	<55 years: ACE-I or ARB	NG
	>55 years: CCB, or thiazide if CCB is not suitable Do not combine ACE-I and ARB	NG
Isolated systolic hypertension		
	Initial treatment	GoR/LoE
CHEP	Th/Th-I	A
	CCB	A
	ARB	B
NICE	Same treatment as raised systolic/diastolic BP: <55 years: ACE-I or ARB >55 years: CCB, or thiazide if CCB is not suitable	NG

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; NG= not graded. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.



4.1.1.1.2. Avec facteurs de risque

Seul le guide de pratique clinique ESH/ESC Hypertension 2013 mentionne un choix de traitement pour les patients avec un haut risque cardiovasculaire. Chez ces patients, on peut éventuellement prendre en considération le fait d'initier une combinaison de deux médicaments.

Tableau 25. Summary of recommended antihypertensive treatment in people with high cardiovascular risk

Additional cardiovascular risk factors			
	Population	Initial treatment	GoR/LoE
ESH/ESC	High cardiovascular risk	Two-drug combination	IIBc

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review

Choix de stratégie hypertension avec ou sans facteurs de risque CV; hypertension diastolique et/ou systolique – Guides de pratique	
Guide de pratique	Traitement initial
<i>CHEP</i>	Premier choix : thiazide or assimilé Autres options : BB, ACE-I, ARB, CCB
<i>Domus</i>	Premier choix : thiazide or assimilé Autres options : BB, ACE-I, ARB, CCB
<i>ESH/ESC</i>	diurétiques, ACE-I, ARB, CCB ou BB
<i>JNC-8</i>	Thiazide, CCB, ACE-I, ARB
<i>NICE</i>	<55 ans : ACE-I ou ARB >55 ans : CCB, ou thiazide si CCB ne convient pas
Farmaka	

BB : bêta-bloquant, ACE-I : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (= IECA), ARB : bloquant des récepteurs d'angiotensine II (= sartan), CCB : bloquant des canaux calciques (= antagoniste du calcium)

4.1.1.2. Que disent les études (hypertension primaire non-complicquée avec ou sans facteurs de risque) ?

4.1.1.2.1. Médicament versus placebo

4.1.1.2.1.1. Diurétiques thiazidiques versus placebo

Indapamide versus placebo in hypertension with or without additional risk factors
Bibliography: NICE 2011; including HYVET 2008 (Beckett 2008) and PATS 1995 (Group PC 1995)

NICE 2011 a réalisé une revue systématique et une méta-analyse afin d'évaluer l'effet de l'indapamide versus placebo chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. Le groupe de recherche bibliographique a trouvé 2 RCTs. Premièrement HYVET 2008 (Beckett 2008), qui a suivi 3.845 patients âgés de plus de 80 ans pendant une moyenne de 2 ans. Cette étude comparait l'indapamide (forme à libération prolongée) à 1,5 mg/jour avec un placebo. Ensuite PATS 1995 (Group PC 1995), qui a suivi 3.548 patients avec une ischémie cérébrale transitoire



ou AVC préalable, pendant une moyenne de 2,1 ans, et qui comparait 2,5 mg/jour d'indapamide à un placebo.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, l'indapamide diminue significativement la mortalité, le taux d'AVC, et les événements cardiovasculaires versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, l'indapamide diminue significativement les événements coronariens, versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chlortalidone versus placebo in hypertension with or without additional risk factors

Bibliography: NICE 2011; including SHEP 1991 (Kostis 1997, Perry 2000, SHEP Cooperative Research Group 1988, SHEP 1991, SHEP-P (Perry 1986), (Perry 1989), VA-NHLBI (VA-NHLBI Study Group 1978)

NICE 2011 a réalisé une revue systématique et une méta-analyse afin d'évaluer l'effet de la chlortalidone versus placebo chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. Trois RCTs ont été identifiés, avec 2 RCTs qui incluaient des patients >60 ans avec une hypertension systolique isolée, et un RCT avec uniquement des patients <50 ans avec une hypertension modérée. La durée du suivi allait de 4,1 ans à 4,9 ans.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone diminue significativement le taux d'AVC versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative pour la mortalité ou les événements cardiovasculaires versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative pour les événements coronariens versus placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.1.2. Bêta-bloquants versus placebo

Beta-blockers versus placebo for hypertension

Bibliography: Wiysonge 2012; includes IPPPSH 1985, MRC 1985 (Medical Research Council Working Party 1985), Coope 1986, MRCOA 1992 (Medical Research Council Working Party 1992)

Cette revue systématique et méta-analyse Cochrane évalue les bêta-bloquants versus placebo chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. Quatre RCTs étaient inclus, avec des patients âgés de 35 à 79 ans et un suivi moyen de 4 à 5,8 ans. Un RCT utilisait l'oxprénolol pour la comparaison, produit qui n'est pas disponible en Belgique. Deux autres utilisaient de l'aténolol, et le dernier du propranolol.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants diminue significativement le taux d'AVC et de maladie cardiovasculaire versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence



Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants (aténolol ou propranolol) augmente significativement le taux d'arrêts de traitement dus aux effets indésirables versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative de la mortalité, des maladies coronariennes, et de la mortalité cardiovasculaire versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative du taux d'arrêts de traitement dus aux effets indésirables versus placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.1.3. Antagonistes du calcium versus placebo

Calcium channel blockers versus placebo for hypertension with or without additional risk factors

Bibliography: Wright 2009, including Syst-Eur 1997 (Staessen 1997)

Cette revue systématique et méta-analyse Cochrane compare les antagonistes du calcium à un placebo chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. Seul un RCT était inclus par la méta-analyse pour cette comparaison. Ce RCT incluait des patients relativement sains, de plus de 60 ans avec une hypertension systolique isolée, et un suivi de 2 ans. La nitrendipine était l'antagoniste du calcium utilisé dans cette étude.

Le manque de preuves limite la confiance du groupe bibliographique dans ces résultats.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagonistes du calcium diminue significativement le taux d'AVC et d'événements cardiovasculaires versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagonistes du calcium ne résulte pas en une différence statistiquement significative pour la mortalité, les maladies coronariennes ou l'insuffisance cardiaque versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.1.2.1.4. IECA versus placebo

ACE-inhibitors versus placebo for hypertension with or without additional risk factors

Bibliography: Wright 2009, including HOPE HYP2000 (Yusuf 2000), HYVET (Beckett 2008), UKPDS-39-1998 (UK Prospective Diabetes Study Group 1998b)

Cette revue systématique et méta-analyse Cochrane compare les IECA à un placebo chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. La méta-analyse incluait trois RCTs dans des populations à haut risque (un RCT avec des patients ayant eu un événement cardiovasculaire précédent, un RCT avec des diabétiques et un RCT avec des patients âgés de plus de 80 ans), avec un suivi allant de 2,1 à 8,4 ans.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA diminue significativement la mortalité, le taux d'AVC, les maladies coronariennes et les événements cardiovasculaires versus placebo.



GRADE: LOW quality of evidence

4.1.1.2.1.5. Sartans versus placebo

Angiotensin receptor blockers versus placebo in hypertension patients with or without additional risk factors

Bibliography: Lithell 2003 SCOPE

Dans ce RCT en double aveugle, 4.964 patients âgés (70-89 ans) avec une hypertension modérée à grave (PAS <180 mmHg), ont été traités avec soit du candésartan, soit un placebo.

Le manque de preuves limite la confiance du groupe bibliographique dans ces résultats.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par sartan diminue significativement le taux d'AVC non-fatals, comparé avec un placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par sartan ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative d'événements cardiovasculaires, d'AVC total, de nouveaux cas de diabète, ou d'arrêts du traitement dus aux effets indésirables versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.1.2.2. Médicament versus médicament

4.1.1.2.2.1. Chlortalidone versus hydrochlorothiazide

Le groupe bibliographique n'a trouvé aucune méta-analyse et aucun RCT qui analysait directement cette comparaison chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels.

Le groupe bibliographique a trouvé une méta-analyse en réseau (Roush 2012) qui compare indirectement la chlortalidone et l'hydrochlorothiazide. Dans cette publication, la chlortalidone était supérieure à l'hydrochlorothiazide pour prévenir les événements cardiovasculaires.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.1.2.2.2. Diurétiques versus bêta-bloquants

Diuretics versus beta-blockers in hypertension patients with or without additional risk factors

Bibliography: Wiysonge 2012, including Berglund 1981, MRC 1985 (Medical Research Council Working Party 1985), HAPPY 1987 (Wilhelmsen 1987), MRCOA 1992 (Medical Research Council Working Party 1992), VA COOP 1982 (Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents 1982)

Note: dans cette méta-analyse la comparaison était « bêta-bloquants versus diurétiques ». Le groupe bibliographique a précisé si un bêta-bloquant ou un diurétique était plus efficace, même si le résultat était non significatif.

Cette revue systématique et méta-analyse Cochrane compare des diurétiques à des bêta-bloquants chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. Cinq RCTs étaient inclus, avec des suivis allant de 1 à 10 ans. Dans deux de ces essais, seuls des hommes étaient inclus. Il y



avait certains problèmes méthodologiques dans toutes les études, par exemple une randomisation et un respect du secret d'attribution peu clairs et, selon le jury, donc des sources potentielles de biais.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, un traitement par diurétiques comparé à un traitement par bêta-bloquants ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, un traitement par diurétiques comparé à un traitement par bêta-bloquants ne montre pas de différence statistiquement significative des maladies coronariennes, de la mortalité cardiovasculaire ou des maladies cardiovasculaires.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, un traitement par diurétiques comparé à un traitement par bêta-bloquants ne montre pas de différence statistiquement significative du taux d'AVC ou d'arrêts dus aux effets indésirables.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.2.3. Diurétiques versus antagonistes du calcium

Chlortalidone versus calcium channel blocker for hypertensive patients with or without additional risk factors

Bibliography: NICE 2011, including ALLHAT 2002, SHELL 2003 (Malacco 2003), VHAS 1998 (Zanchetti 1998)

NICE 2011 a réalisé une revue systématique et une méta-analyse afin d'évaluer l'effet de la chlortalidone versus antagonistes du calcium chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. Trois RCTs étaient inclus dans cette méta-analyse. La durée du suivi allait de 2 ans à 4,9 ans. Un RCT incluait uniquement des patients atteints d'hypertension systolique isolée.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative de la mortalité, des maladies coronariennes ou des événements cardiovasculaires versus antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative du taux d'AVC, versus antagonistes du calcium.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative de l'insuffisance cardiaque, versus antagonistes du calcium.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Hydrochlorothiazide versus calcium channel blocker for hypertensive patients with or without additional risk factors

Bibliography: NICE 2011, Including Sareli 2001, MIDAS 1996 (Borhani 1996), THAI 2005 (Tresukosol 2005)



NICE 2011 a réalisé une revue systématique et une méta-analyse afin d'évaluer l'effet de l'hydrochlorothiazide versus antagonistes du calcium chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels. Trois RCTs étaient inclus dans cette méta-analyse. La durée du suivi allait de seulement de 2 mois à 3 ans. Un RCT incluait uniquement des patients atteints d'hypertension systolique isolée.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par hydrochlorothiazide ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative des événements cardiovasculaires, versus antagonistes du calcium.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par hydrochlorothiazide ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative de la mortalité, des maladies coronariennes ou des AVC, versus antagonistes du calcium.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.2.4. Diurétiques versus IECA

Chlortalidone versus ACE-inhibitors in hypertensive patients with or without additional risk factors

Bibliography: NICE 2011, including ALLHAT 2002, ANBP2 2003 (Wing 2003)

NICE 2011 a réalisé une revue systématique et méta-analyse qui évaluait le traitement par chlortalidone versus traitement par IECA chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risques additionnels. Deux RCTs avec un suivi de 4,1 à 4,9 ans ont été inclus dans la méta-analyse.

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone, comparé à un traitement par IECA, diminue significativement le risque d'AVC.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone, comparé à un traitement par IECA, diminue significativement le risque d'événements cardiovasculaires.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par chlortalidone, comparé à un traitement par IECA, ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative de la mortalité ou des maladies coronariennes.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Hydrochlorothiazide versus ACE-inhibitor in hypertensive patients with or without additional risk factors

Bibliography: NICE 2011, including Sareli 2001, PHYLLIS 2004 (Zanchetti 2004)

NICE 2011 a réalisé une revue systématique et méta-analyse qui évaluait le traitement par hydrochlorothiazide versus traitement par IECA chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risques additionnels. Deux RCTs avec un suivi de 2 mois à 2,6 ans ont été inclus dans la méta-analyse.

L'essai avec seulement deux mois de suivi (Sareli 2001) ne rapportait que la mortalité et était aussi le seul essai à ne rapporter que ce critère. Le groupe bibliographique n'a pas rapporté ces résultats car le suivi était trop court. Il n'y avait qu'un RCT, avec des limites méthodologiques, qui rapportait d'autres résultats. La confiance du groupe bibliographique dans ces résultats est donc très faible.



Chez les patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, un traitement par hydrochlorothiazide comparé à un traitement par IECA ne permet pas d'obtenir une différence statistiquement significative des événements coronariens, du taux d'AVC, ou des maladies cardiovasculaires.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.2.5. Diurétiques versus sartans

La recherche du groupe bibliographique n'a trouvé aucune méta-analyse ou RCT pour cette comparaison en accord avec les critères d'inclusion.

4.1.1.2.2.6. Bêta-bloquants versus IECA

Beta-blockers versus ACE-inhibitors for hypertensive patients with or without additional risk factors.

Bibliography: Wiysonge 2012, including AASK (Wright 2002) and UKPDS-39 (UK Prospective Diabetes Study Group 1998b)

Dans cette méta-analyse, des études comparant des sartans et des IECA versus des bêta-bloquants ont été regroupées. Il y avait une analyse séparée uniquement pour le critère d'évaluation « maladies cardiovasculaires ». En ce qui concerne les deux études avec des IECA, tous les patients de l'étude AASK étaient atteints de maladie rénale hypertensive et tous les patients de l'étude UKPDS-39 étaient atteints de diabète de type 2, ce qui rend les conclusions difficilement applicables au reste de la population.

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne montre pas de différence statistiquement significative du taux de maladies cardiovasculaires versus traitement par IECA.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.2.7. Bêta-bloquants versus sartans

Beta blockers versus angiotensin receptor blockers in hypertension patients

Bibliography: Dahlöf/LIFE 2002 (reported by: Wiysonge 2012, NICE 2011, JNC-8 2014)

Ce RCT rapporte les résultats de l'étude LIFE, qui comparait un sartan (losartan) avec un bêta-bloquant (aténolol) chez des patients hypertendus avec une hypertrophie du ventricule gauche confirmée. L'étude est de bonne qualité et sponsorisée par l'industrie.

Chez des patients hypertendus avec et sans facteurs de risque additionnels, le traitement par sartans, comparé à un traitement par bêta-bloquants, ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative du taux d'AVC.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec et sans facteurs de risque additionnels, le traitement par sartans, comparé à un traitement par bêta-bloquants, ne permet pas de montrer une diminution statistiquement significative des nouveaux cas de diabète.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec et sans facteurs de risque additionnels, le traitement par sartans, comparé à un traitement par bêta-bloquants, diminue de manière statistiquement



significative les événements repris dans le critère d'évaluation composite (décès cardiovasculaire, IM et AVC).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec et sans facteurs de risque additionnels, le traitement par sartans, comparé à un traitement par bêta-bloquants, ne permet pas de montrer une diminution statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire, des IM, de la mortalité globale ou de l'insuffisance cardiaque.

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.1.1.2.2.8. Bêta-bloquants versus antagonistes du calcium

Beta-blockers versus calcium channel blockers in hypertensive patients with and without additional risk factors

Bibliography: Wiysonge 2012, including: AASK 2002 (Wright 2002), ELSA 2002 (Zanchetti 2002), INVEST 2003 (Pepine 2003), ASCOT 2005 (Dahlof 2005)

Dans cette méta-analyse, des RCTs comparant des bêta-bloquants à des antagonistes du calcium ont été rassemblés. Les études étaient de bonne qualité, mais les deux plus larges étaient en protocole ouvert. Les deux études plus petites recrutait des personnes plus jeunes. Les critères de sélection étaient divers, mais en général la population sélectionnée était plutôt à haut risque (avec, par exemple, une maladie coronarienne ou un nombre de facteurs de risque requis).

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative de la mortalité totale versus traitement par antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative des maladies coronariennes versus traitement par antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne montre pas de différence statistiquement significative du taux d'AVC versus traitement par antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire versus traitement par antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par bêta-bloquants diminue statistiquement significativement les maladies cardiovasculaires versus traitement par antagonistes du calcium.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par β -bloquants ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative des arrêts pour cause d'effets indésirables versus traitement par antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence



4.1.1.2.2.9. IECA versus antagonistes du calcium

Ace inhibitors versus CCB

Bibliography: NICE 2001, including ALLHAT 2002, JMIC 2004 (Yui 2004), STOP-H2 1999 (Hansson 1999)

NICE 2011 compare 3 études dans une méta-analyse pour évaluer l'effet des IECA versus antagonistes du calcium chez des patients hypertendus avec et sans facteurs de risque. Deux des trois études incluses étaient conduites avec une structure PROBE (prospective randomized open blinded endpoint). Le plus grand essai affirmait être en double aveugle mais ne donnait pas de détails sur le respect de l'aveugle. Les personnes sélectionnées étaient âgées de 55 ans ou plus.

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne donne pas de différence statistiquement significative pour la mortalité versus traitement par antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne donne pas de différence statistiquement significative pour le taux d'IM versus traitement par antagonistes du calcium.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA diminue significativement le taux d'AVC versus traitement par antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA diminue significativement l'insuffisance cardiaque versus traitement par antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA diminue significativement les nouveaux cas de diabète versus traitement par antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.1.1.2.2.10. Sartans versus antagonistes du calcium

JNC-8 2014 (James 2014) et NICE 2011 ont trouvé trois études qui comparaient les sartans aux antagonistes du calcium, mais elles ne furent pas incluses dans une méta-analyse. Tous les patients étaient à haut risque, avec des facteurs de risques cardiovasculaires ou des événements précédents.

Deux des études rapportaient une diminution statistiquement significative du nombre de nouveaux cas de diabète avec les sartans (CASE-J 2008 (Ogihara 2009), VALUE 2004 (Julius 2004)).

Une étude (MOSES 2005 (Schrader 2005)) a rapporté une diminution statistiquement significative des événements cardiovasculaires fatals et non-fatals et également une diminution des événements du critère d'évaluation principal (composite).

Une autre étude (VALUE 2004 (Julius 2004)) a rapporté un nombre statistiquement significatif plus bas du nombre d'IM fatals et non-fatals.

Ces résultats viennent cependant d'études individuelles et non de méta-analyses, et le groupe bibliographique ne sait pas si l'effet serait confirmé lors d'une sommation des résultats des



différentes études. Le groupe bibliographique ne peut dès lors pas fournir d'évaluation de la qualité des preuves.

4.1.1.2.2.11. IECA versus sartans chez des patients sans comorbidités

Angiotensin converting enzyme inhibitor versus angiotensin receptor blocker

Bibliography: NICE 2011, including: ONTARGET 2008 (Yusuf 2008a), CORDIB 2009 (Spinar 2009)

Pour cette méta-analyse NICE 2011 a employé deux études : ONTARGET 2008 (Yusuf 2008a) et CORDIB 2009 (Spinar 2009) qui ont comparé l'emploi d'un IECA avec celui d'un sartan. L'étude ONTARGET n'était pas sélectionnée par JNC-8 car tous les patients n'étaient pas hypertendus (à peu près 70% avec hypertension). NICE a choisi de l'inclure et de la comparer avec CORDIB 2009. Les effets étaient similaires entre les deux études. Il est difficile de donner plus d'informations sur l'étude CORDIB, car elle était publiée en tchèque et le groupe bibliographique n'en avait pas la traduction.

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative de la mortalité versus traitement par sartans.

GRADE: HIGH quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative des IM versus traitement par sartans.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative du taux d'AVC versus traitement par sartans.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative du taux de revascularisation coronaire versus traitement par sartans.

GRADE: HIGH quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative du nombre de nouveaux cas de diabète versus traitement par sartans.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative du taux d'insuffisance cardiaque versus traitement par sartans.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA ne permet pas de montrer une différence statistiquement significative des arrêts versus traitement par sartans.

GRADE: LOW quality of evidence



4.1.1.2.3. Combinaisons

4.1.1.2.3.1. Antagonistes du calcium + diurétiques versus placebo + diurétiques

Diuretics + calcium channel blocker (felodipine) versus Diuretic plus placebo

Bibliography: FEVER 2005 (Liu 2005)

Le groupe bibliographique n'a trouvé qu'un essai randomisé, en double aveugle, qui compare un diurétique et un antagoniste du calcium à un diurétique et à un placebo. Cette étude était conduite chez 9.800 patients chinois hypertendus (âge moyen >60 ans) avec un événement cardiovasculaire préalable. L'étude était de bonne qualité.

Chez des patients hypertendus, avec ou sans facteurs de risque additionnels, un traitement par diurétiques et antagonistes du calcium, comparé à un traitement par diurétiques et placebo, montre une diminution statistiquement significative de : décès de toutes causes, décès cardiovasculaire, événements cardiovasculaires, événements cardiaques, événements coronariens, AVC fatal et non-fatal combiné, et AVC non-fatal considéré à part.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus, avec ou sans facteurs de risques additionnels, le traitement par diurétiques et antagonistes du calcium, comparé au traitement par diurétiques et placebo, ne montre pas de différence statistiquement significative de : l'insuffisance cardiaque, AVC fatal, insuffisance rénale et nouveau cas de diabète.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.1.2.3.2. Antagoniste du calcium + sartan versus antagonistes du calcium + bêta-bloquants versus antagonistes du calcium plus diurétiques

Calcium channel blockers plus angiotensin receptor blockers versus calcium channel blockers plus beta-blockers versus calcium channel blockers plus diuretics in hypertension patients with and without additional risk factors

Bibliography: COPE 2011 (Matsuzaki 2011); subgroup analysis Ogihara 2012

Les deux études qui apportent des preuves pour ces comparaisons sont l'essai original (COPE 2011) et une analyse d'un sous-groupe prédéfini (Ogihara 2012). L'étude était en protocole ouvert, mais avec une évaluation en insu (PROBE). Un infarctus de myocarde préalable ou une intervention cardiovasculaire préalable étaient des critères d'exclusions.

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquant, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et sartan, ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquant, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et sartan, ne montre pas de différence statistiquement significative des nouveaux cas de diabète.

GRADE: LOW quality of evidence



Chez des patients hypertendus de 65 ans ou plus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquant, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et sartan, ne montre pas de différence statistiquement significative des AVC fatals et non-fatals, ou de la mortalité.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus de 65 ans ou plus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquant, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et sartan, montre une augmentation statistiquement significative des nouveaux cas de diabète.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et sartan, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et diurétique thiazidique, ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité ou des nouveaux cas de diabète.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus de 65 ans ou plus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et sartan, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et diurétique thiazidique, ne montre pas de différence statistiquement significative des AVC fatals ou non, de la mortalité ou des nouveaux cas de diabète.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquants, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et diurétique thiazidique, ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité ou des nouveaux cas de diabète.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus de 65 ans ou plus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquant, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et diurétique thiazidique, montre une augmentation statistiquement significative des AVC fatals et non-fatals.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus de 65 ans ou plus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquants, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et diurétique thiazidique, ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité ou des nouveaux cas de diabète.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.1.1.2.3.3. IECA + antagonistes du calcium versus IECA + diurétiques

ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension

Bibliography: ACCOMPLISH 2008 (Jamerson 2008)

Dans ce RCT, 11.506 patients hypertendus de plus de 55 ans, avec un risque cardiovasculaire relativement élevé, ont été randomisés et traités soit par un traitement par IECA + antagoniste du calcium, soit par IECA + diurétique (hydrochlorothiazide) et suivis pendant 36 mois. Tous les patients devaient avoir au minimum un symptôme de lésion d'organe dû à l'hypertension ou une maladie cardiovasculaire.



Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par IECA plus diurétique, montre une diminution statistiquement significative des événements du critère d'évaluation principal composite (événements cardiovasculaires et morts pour causes cardiovasculaires).

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par IECA plus diurétique, ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité pour causes cardiovasculaires.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par IECA plus diurétique, montre une diminution statistiquement significative des infarctus du myocarde fatals et non-fatals.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par IECA plus diurétique, ne montre pas de différence statistiquement significative des AVC fatals et non-fatals.

GRADE: LOW quality of evidence

4.1.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015, Burnier 2015)

Il est recommandé d'entamer un traitement par monothérapie pour les personnes atteintes d'hypertension modérée (pression artérielle 140-159/90-99 mmHg). Bien que l'étude LIFE ait inclus les personnes hypertendues avec une hypertrophie ventriculaire gauche et ait ajouté thiazide dans les deux bras du traitement pour obtenir le contrôle de la pression artérielle, et bien que tous les patients fussent âgés de 55 ans ou plus, la première enquête a consisté en une comparaison en face à face entre le losartan (sartan) et le bêta-bloquant aténolol. L'étude LIFE est le seul RCT ayant à ce jour démontré une différence au niveau du point final primaire favorisant un simple médicament par rapport à une autre, à savoir losartan plutôt que aténolol. Les études LIFE et ASCOT expliquent pourquoi le bêta-bloquant n'est plus considéré comme étant le traitement idéal de première ligne en cas d'hypertension non complexe.

Monothérapie

Les récentes méta-analyses extensives (Thomopoulos 2014a, Thomopoulos 2014b, Thomopoulos 2014c, Thomopoulos 2015a, Thomopoulos 2015b) montrent que tous les différents médicaments antihypertenseurs inclus dans les méta-analyses - et qui sont à prendre en considération pour le présent assessment - préviennent effectivement la plupart des complications cardiovasculaires. Les méta-analyses ne sont pas stratifiées par âge. Cependant, les analyses sont stratifiées par niveau de pression artérielle (légère, modérée, sévère) et par niveau de risque cardiovasculaire de faible à modéré, d'élevé à très élevé. Les différents médicaments sont efficaces à tous ces niveaux. À l'heure actuelle, la plupart des cliniciens traitant de jeunes patients et des patients d'âge moyen hypertendus auraient tendance à outrepasser la traditionnelle « evidence-based medicine » et envisageraient des effets indésirables, l'observance et les choix des patients. Le coût de la médication n'est plus un thème majeur depuis que tous les médicaments antihypertenseurs usuels sont génériques et efficaces en termes de coûts, ou plutôt, permettent de faire des économies (Moran 2015) dans le traitement. Les antihypertenseurs plus récents tels que les IECA, les sartans et les antagonistes du calcium sont pour cette raison généralement choisis comme thérapie de première ligne au lieu des médicaments plus classiques tels que les diurétiques thiazide et les bêta-bloquants. En l'absence d'évidence récente et solidement testée, d'autres classes de médicaments tels que les



antihypertenseurs centraux et les alpha-bloquants ne sont plus considérés comme des médicaments de premier choix pour entamer un traitement antihypertenseur (Kjeldsen 2014).

Combinaisons

Il est recommandé d'entamer un traitement en combinaison chez les personnes modérément (pression artérielle 160-179/100-109 mmHg) ou sévèrement (pression artérielle $\geq 180/110$ mmHg) hypertendues dans des groupes de patients ayant un risque cardiovasculaire documenté élevé comme discuté ci-avant, traitement où on entend atteindre des objectifs plus stricts. Le guide de pratique clinique ESH/ESC Hypertension 2013 (Kjeldsen 2014) a fondamentalement revu quelles combinaisons sont supportées par l'évidence testée et recommande les combinaisons de deux médicaments dans l'aperçu suivant (Tableau 26).

Tableau 26. Médicaments de première ligne recommandés et combinaisons de ces médicaments par le guide de pratique clinique ESH/ESC Hypertension 2013.

Médicaments de première ligne et combinaisons
<ul style="list-style-type: none">• IECA - diurétiques thiazidiques• Sartans - diurétiques thiazidiques• Antagonistes du calcium - diurétiques thiazidiques• Antagonistes du calcium - IECA• Antagonistes du calcium – sartans

En ce qui concerne les comparaisons de combinaisons de deux médicaments par rapport à d'autres combinaisons, deux RCTs d'envergure ont été effectués, à savoir ASCOT et ACCOMPLISH. Tous deux ont marqué la préférence pour la combinaison IECA-antagonistes du calcium par rapport aux combinaisons bêta-bloquant/thiazide et IECA/thiazide. Quoi qu'il en soit, lorsqu'une combinaison de 3 médicaments est nécessaire, tous les guides de pratique recommandent l'inclusion d'un diurétique thiazidique pour contrôler la pression artérielle élevée. Une combinaison de 3 médicaments sans composante diurétique n'est pas efficace et n'est pas considérée comme étant une bonne pratique médicale. Chez les patients ayant un DFG < 30 mL/minute/m², les thiazides perdent de leur efficacité et peuvent être remplacés par être associés avec des diurétiques de l'anse.

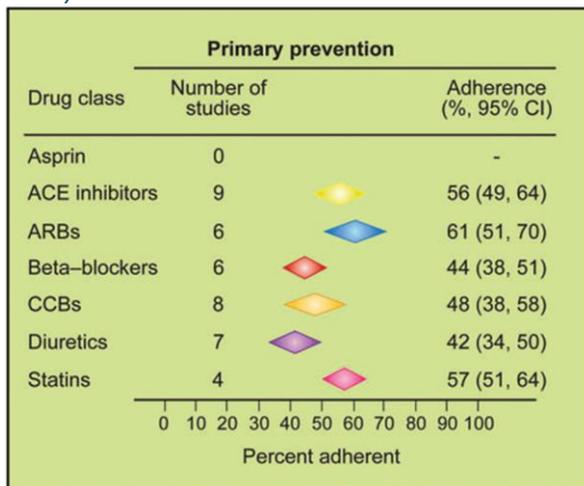
La combinaison antagoniste du calcium-sartan a été testée dans l'essai CHIEF en Chine et est aussi efficace en prévention cardiovasculaire que la combinaison antagoniste du calcium/diurétique. Des données intermédiaires de l'essai CHIEF ont été publiées sous forme résumée alors que la finalisation de l'essai et le rapport complet sont en attente. Par ailleurs, dans l'étude ONTARGET, le sartan telmisartan était aussi efficace que l'IECA ramipril mais présentait une meilleure tolérance. Dans le test VALUE le sartan valsartan avec thiazide était tout aussi efficace que l'antagoniste du calcium amlodipine avec thiazide en prévention cardiovasculaire.

À la lumière de ONTARGET, VALUE et LIFE, un sartan est préférable pour de nombreux cliniciens par rapport à l'IECA pour le traitement de l'hypertension en raison d'une meilleure tolérance et observance. Cela fait référence à la monothérapie et à la thérapie en combinaison avec un thiazide et un antagoniste du calcium.

De plus, le professeur Burnier a montré – par comparaison indirecte, avec toutes les limites d'une telle comparaison - que la compliance est plus élevée chez les patients traités par sartans ou IECA.



Figure 8. Adhésion médicamenteuse en prévention primaire des maladies cardiovasculaires (Burnier 2015)



(Naderi 2012)

4.1.3. Conclusion du jury

En monothérapie, le jury recommande de choisir parmi une des 5 classes thérapeutiques (thiazide, bêta-bloquant, antagoniste du calcium, IECA, sartans) en fonction du profil du patient et des effets indésirables.

(GRADE A, forte recommandation)

Deux guides de pratique clinique (NICE et JNC8) ne recommandent pas les bêta-bloquants en première intention.

Le guide de pratique NICE affine en recommandant pour les patients de <55 ans un IECA ou un sartan et un antagoniste du calcium pour les patients âgés de plus de 55 ans. Ceci concorde avec les données d'observance présentées par un des experts (les IECA et les sartans sont mieux tolérés). D'après NICE, les bêta-bloquants peuvent toujours être pris en considération pour les personnes plus jeunes, en particulier les femmes en âge de procréer et les personnes présentant une activité sympathique accrue.

Le jury propose de suivre l'avis de NICE pour le traitement initial: thiazide, antagoniste du calcium, IECA ou sartan en première intention avec une préférence pour un IECA ou un sartan chez les patients <55 ans et un antagoniste du calcium (ou un thiazide si un antagoniste du calcium n'est pas adapté) pour les patients >55 ans.

Pour les hypertensions modérées (>160-179 mmHg PAS ou 100-109 mmHg PAD) à sévères (>180 mmHg PAS ou 110 mmHg PAD), le jury recommande de suivre les recommandations de bonne pratique clinique européennes ESC (association d'un thiazide avec un antagoniste du calcium, d'un thiazide avec un IECA, d'un thiazide avec un sartan, d'un IECA avec un antagoniste du calcium ou d'un sartan avec un antagoniste du calcium).

Le jury remarque qu'il est nécessaire de tenir compte des conditions de remboursement INAMI (voir CBIP).

En outre, il y a également une différence au niveau des effets indésirables entre les IECA et les sartans. Dans le dossier mis à disposition, l'étude VALIANT 2003 (Pfeffer 2003) stipule que : en monothérapie, l'hypotension et le dysfonctionnement rénal apparaissent plus souvent dans le



groupe des sartans et la toux, le rash et les troubles du goût apparaissent beaucoup plus dans le groupe d'IECA.

(GRADE C, forte recommandation)

4.2. Quel est le meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement initial d'une HTA, monothérapie versus autre monothérapie ou versus polythérapie, pour un traitement initial chez un adulte avec complication (atteinte d'un organe cible) de l'HTA ?

Voir 4.3.

4.3. Quel est le meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement initial d'une HTA, monothérapie versus autre monothérapie ou versus polythérapie, pour un traitement initial chez un adulte présentant une des affections suivantes : diabète, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, ischémie coronarienne (angor et post-infarctus), affection cérébrovasculaire ?

4.3.1. Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint de diabète de type 2

4.3.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.3.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Chez les patients atteints de diabète de type 2, les cinq classes sont toutes recommandées comme traitement initial par ESH/ESC, et toutes les classes sauf les bêta-bloquants par CHEP et JNC-8.

Chez les patients diabétiques avec risque cardiovasculaire, un guide de pratique clinique (CHEP) préconise d'initier le traitement avec un IECA ou un sartan.

Chez les patients diabétiques atteints de néphropathie, trois guides de pratique clinique préconisent d'initier le traitement avec un IECA ou un sartan.



Tableau 27. Summary of recommended antihypertensive **treatment choice in type 2 diabetics**

	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
CHEP	-	ACE-I	A		
		ARB	B		
		CCB	A		
		Th/Th-l	A		
	DM II +cardiovascular risk	ACE-I or ARB	A		
Domus	DM II +nephropathy	ACE-I or ARB first choice	1A		
ESH/ESC	-	All classes	IA		
JNC-8	-	Th/Th-l, CCB, ACE-I or ARB	B		

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; Th= Thiazide; Th-l: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

4.3.1.1.2. Que disent les études ?

4.3.1.1.2.1. Une classe d'antihypertenseurs versus toutes les autres classes d'antihypertenseurs

Head to head comparison of different drug regimens

First comparison: Calcium channel Blockers versus all other classes

Bibliography: Emdin 2015 (Ostergren 2008, ALLHAT 2002 (Collaborative AOaCftA, Research Group 2002), Ruggenenti 2004, Lewis 2001, Weber 2010, Mancia 2003, Bakris 2004, Hansson 2000, STOP-H2 2000 (Lindholm 2000), ABCD 1998 (Estacio 1998, Schrier 2002, Schrier 2007, Estacio 2000, Schrier 2000), UKPDS 38-39 1998 (UK Prospective Diabetes Study Group 1998a, UK Prospective Diabetes Study Group 1998b), Life 2002 (Lindholm 2002))

Cette méta-analyse inclut des RCTs sur des traitements antihypertenseurs avec une population ou sous-groupe de patients diabétiques. Une classe de médicaments était à chaque fois comparée avec toutes les autres classes.

Dans toutes les études, l'âge moyen était supérieur à 55 ans. Tous les patients étaient atteints de diabète mais il y avait des différences au niveau des facteurs de risques, des événements précédents et de la présence ou non d'une néphropathie.

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par antagonistes du calcium, comparé à tous les autres traitements antihypertenseurs ne montre pas de différence statistiquement significative en termes de : mortalité, maladies cardiovasculaires ou maladies coronariennes.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par antagoniste du calcium, comparé à tous les autres traitements antihypertenseurs, montre une diminution statistiquement significative du taux d'AVC.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par antagoniste du calcium, comparé à tous les autres traitements antihypertenseurs, montre une augmentation statistiquement significative du taux d'insuffisance cardiaque.

GRADE: LOW quality of evidence



Head to head comparison of different drug regimens

2nd comparison: Angiotensin converting enzyme inhibitor versus all other classes

Bibliography: Emdin 2015 (Ostergren 2008, ALLHAT 2002 (Collaborative AOA-CftA, Research Group 2002), Ruggenti 2004, Lewis 2001, Weber 2010, Mancia 2003, Bakris 2004, Hansson 2000, STOP-H2 2000 (Lindholm 2000), ABCD 1998 (Estacio 1998, Schrier 2002, Schrier 2007, Estacio 2000, Schrier 2000), UKPDS 38-39 1998 (UK Prospective Diabetes Study Group 1998a, UK Prospective Diabetes Study Group 1998b), Life 2002 (Lindholm 2002))

Cette méta-analyse inclut des RCTs sur des traitements antihypertenseurs avec une population ou sous-groupe de patients diabétiques. Une classe de médicaments était à chaque fois comparée avec toutes les autres classes. Dans toutes les études, l'âge moyen était supérieur à 55 ans. Tous les patients étaient atteints de diabète mais il y avait des différences au niveau des facteurs de risques, des événements précédents et de la présence ou non de néphropathie.

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par IECA, comparé à tous les autres traitements antihypertenseurs ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité, des maladies cardiovasculaires, des maladies coronariennes ou des AVC.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par IECA, comparé à tous les autres traitements antihypertenseurs, montre une augmentation statistiquement significative du taux d'insuffisance cardiaque.

GRADE: LOW quality of evidence

Head to head comparison of different drug regimens

3rd comparison: Diuretics versus all other classes

Bibliography: Emdin 2015 (including ALLHAT 2002 (Collaborative AOA-CftA, Research Group 2002), Weber 2010, Mancia 2003)

Cette méta-analyse inclut des RCTs sur des traitements antihypertenseurs avec une population ou sous-groupe de patients diabétiques. Une classe de médicaments était à chaque fois comparée avec toutes les autres classes. Dans toutes les études, l'âge moyen était supérieur à 55 ans. Tous les patients étaient atteints de diabète mais il y avait des différences au niveau des facteurs de risques, des événements précédents et de la présence ou non de néphropathie.

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par diurétiques, comparé à tous les autres traitements antihypertenseurs ne montre pas de différence statistiquement significative en termes de : mortalité, maladies cardiovasculaires, maladies coronariennes ou AVC.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par diurétique, comparé à tous les autres traitements antihypertenseurs, montre une diminution statistiquement significative du taux d'insuffisance cardiaque.

GRADE: LOW quality of evidence



Head to head comparison of different drug regimens

4th comparison: Beta-blockers versus all other classes

Bibliography: Emdin 2015 (Ostergren 2008, Bakris 2004, UKPDS 38-39 1998 (UK Prospective Diabetes Study Group 1998a, UK Prospective Diabetes Study Group 1998b), Life 2002 (Lindholm 2002))

Cette méta-analyse inclut des RCTs sur des traitements antihypertenseurs avec une population ou sous-groupe de patients diabétiques. Une classe de médicaments était à chaque fois comparée avec toutes les autres classes. Dans toutes les études, l'âge moyen était supérieur à 55 ans. Tous les patients étaient atteints de diabète mais il y avait des différences au niveau des facteurs de risques, des événements précédents et de la présence ou non de néphropathie.

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par bêta-bloquant, comparé à tous les autres traitements antihypertenseurs ne montre pas de différence statistiquement significative en termes de : mortalité, maladies cardiovasculaires, maladies coronariennes ou insuffisance cardiaque.
GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par bêta-bloquant, comparé à tous les autres traitements antihypertenseurs, montre une augmentation statistiquement significative du taux d'AVC.
GRADE: VERY LOW quality of evidence

Head to head comparison of different drug regimens

5th comparison: Angiotensin receptor blocker versus all other classes

Bibliography: Emdin 2015 (Lewis 2001, Life 2002 (Lindholm 2002), Berl 2003)

Cette méta-analyse inclut des RCTs sur des traitements antihypertenseurs avec une population ou sous-groupe de patients diabétiques. Une classe de médicaments était à chaque fois comparée avec toutes les autres classes. Dans toutes les études, l'âge moyen était supérieur à 55 ans. Tous les patients étaient atteints de diabète mais il y avait des différences au niveau des facteurs de risques, des événements précédents et de la présence ou non de néphropathie.

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par sartan, comparé à tous les autres traitements antihypertenseurs ne montre pas de différence statistiquement significative en termes de : maladies cardiovasculaires, maladies coronariennes ou AVC.
GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par sartan, comparé à tous les autres traitements antihypertenseurs, montre une diminution statistiquement significative du taux de mort toute cause.
GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients diabétiques et hypertendus, un traitement par sartan, comparé à tous les autres traitements antihypertenseurs, montre une diminution statistiquement significative du taux d'insuffisance cardiaque.
GRADE: LOW quality of evidence



4.3.1.1.2.2. IECA versus placebo ou sartan versus placebo ou IECA versus antagonistes du calcium pour la prévention de l'insuffisance rénale chronique dans le diabète.

La méta-analyse LV 2012 est une revue systématique des RCTs qui comparent les IECA, sartans et antagonistes du calcium chez des patients hypertendus ou normotendus avec diabète, mais sans néphropathie, avec une durée de suivi de 6 à 72 mois.

Les résultats rapportés étaient : les nouveaux cas de microalbuminurie, de macroalbuminurie ou les deux, les décès de toutes causes, le doublement de la créatininémie, IRPT, effets indésirables et pression artérielle.

Les participants étaient sélectionnés en fonction de la présence d'un diabète, pas de l'hypertension. Une analyse en sous-groupes des participants avec hypertension comparait les IECA, sartans et antagonistes du calcium pour la prévention des maladies rénales diabétiques.

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer une maladie rénale diabétique avec un IECA versus placebo. (RR: 0,64, 95% IC: 0,43-0,96).

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer une maladie rénale diabétique avec un sartan versus placebo. (RR: 0,84, 95% IC: 0,75-0,95).

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer une maladie rénale diabétique avec un IECA versus antagoniste du calcium. (RR: 0,60, 95% IC: 0,42-0,85).

4.3.1.1.2.3. IECA versus sartans

ONTARGET 2008 (Yusuf 2008a) est une étude randomisée en double aveugle qui comparait l'IECA ramipril à un sartan et à une combinaison de ces deux médicaments chez 25.620 patients avec une maladie vasculaire ou un diabète de haut risque. Le suivi médian était de 56 mois. Le critère d'évaluation principal était composite de mort par causes cardiovasculaires, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Tous les patients n'étaient pas hypertendus, seuls 69%.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le risque du critère d'évaluation composite avec un IECA versus sartan, ou avec la combinaison versus IECA.

Aucun des critères d'évaluation secondaires ne montrait une différence de risque statistiquement significative.

Une analyse en sous-groupes chez les participants hypertendus n'était disponible que sous la forme de forest plots. Cependant les résultats ne sont pas concordants.

4.3.1.1.2.4. IECA + antagoniste du calcium versus IECA + diurétique

Angiotensin converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker versus angiotensin converting enzyme inhibitor plus diuretic in hypertensive patients with diabetes

Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH)

Angiotensin converting enzyme inhibitor plus calcium channel blocker versus angiotensin converting enzyme inhibitor plus diuretic in hypertensive patients without diabetes

Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH)



Dans ce RCT, 11.506 patients hypertendus âgés de plus de 55 ans, avec un risque cardiovasculaire relativement élevé, ont été randomisés soit pour un traitement par IECA + antagoniste du calcium, soit par IECA plus diurétique (hydrochlorothiazide) et suivis pendant 36 mois. Il y avait une analyse en sous-groupes pour le critère d'évaluation principal composite, à savoir les patients avec et sans diabète. Comme il s'agit d'une analyse en sous-groupes d'une seule étude, la confiance du groupe bibliographique dans ces résultats est limitée.

Chez des patients diabétiques et hypertendus, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un IECA plus diurétique, montre une diminution statistiquement significative d'un critère d'évaluation composite d'événements cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez des patients non-diabétiques et hypertendus, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un IECA plus diurétique montre une diminution statistiquement significative d'un critère d'évaluation composite d'événements cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

4.3.1.2. Avis de l'expert

L'expert n'apporte pas de réponse quand au choix du traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint de diabète de type 2.

4.3.1.3. Conclusion du jury

Le jury constate que toutes les classes ont montré un effet thérapeutique. Toutes les classes peuvent donc être utilisées avec une préférence pour les IECA ou sartans, surtout en cas de protéinurie ou micro albuminurie.

(GRADE C, forte recommandation)

4.3.2 Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale

4.3.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.3.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Chez les patients non-diabétiques atteints d'insuffisance rénale sans protéinurie manifeste, Domus Medica et NICE CKD sont d'accord que le traitement standard pour l'hypertension peut être appliqué.

Dans le cas d'insuffisance rénale avec protéinurie manifeste, il est préconisé d'initier le traitement avec un IECA ou un sartan.

Chez les patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale avec albuminurie, un IECA ou un sartan est recommandé pour initier le traitement.



Tableau 28. Summary of recommended antihypertensive **treatment choice** in people with **chronic kidney disease**

	Population	Initial treatment	GoR/LoE
CHEP	proteinuria	ACE-I	A
	ACR >30 mg/mmol	ARB if intolerance for ACE-I	B
	+Volume overload		
Domus Hypertension	No proteinuria	Diuretic (standard treatment)	1A
	Proteinuria	ACE-I	1A
ESH/ESC	Microalbuminuria or overt proteinuria	ACE-I or ARB	IA
JNC-8		ACE-I or ARB	B
Domus CNI	Diabetic+ albuminuria	ACE-I	2B
	Proteinuria >30 mg/mmol	ACE-I	1B
		Treatment guided by cardiovascular algorithm	1A
NICE CKD	ACR >30 mg/mmol	ACE-I or ARB	NG
	Diabetic+ ACR >3 mg/mmol	ACE-I or ARB	NG
	ACR <30 mg/mmol and non-diabetic	Follow recommendations of Hypertension guideline	NG

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker. ACR= Albumin/creatinine ratio.

Tableau 29. Summary of **not recommended** antihypertensive drugs in people with **chronic kidney disease**

	Population	Drug	GoR/LoE
CHEP	No proteinuria	ACE-I+ARB	IIIA
ESH/ESC		ACE-I+ARB	IIA
	CKD	Aldosterone antagonists	IIC
NICE CKD	CKD	ACE-I +ARB	NG
	Serum potassium concentration > 5,0 mmol/L	ACE-I or ARB	NG

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; NG= not graded. Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker. CKD= Chronic kidney disease

4.3.2.1.1. Que disent les études ?

4.3.2.1.1.1. Résultats de la conférence de consensus sur l'insuffisance rénale chronique de 2014

4.3.2.1.1.1.1. Traitement antihypertenseur versus placebo

ACE (ACEI) inhibitors versus placebo

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés à un placebo chez des patients en IRC (généralement à un stade précoce). La majorité des études ont été effectuées chez des patients diabétiques avec une albuminurie. Les patients inclus pouvaient être normo- ou hypertendus.



Le traitement par IECA ne réduit pas significativement le risque de décès de toutes causes confondues chez des patients avec ou sans diabète versus placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Le traitement par IECA ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues chez des patients avec ou sans diabète versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les patients avec une IRC d'origine diabétique, randomisés pour recevoir des IECA, ne présentaient pas de risque significativement réduit d'infarctus du myocarde par rapport à ceux attribués au placebo. On ne dispose pas de données sur les patients atteints d'une IRC non-diabétique.

GRADE: HIGH quality of evidence

Les patients, diabétiques ou non, avec une insuffisance rénale chronique, et randomisés pour recevoir des IECA, ne présentaient pas de risque significativement réduit d'AVC par rapport à ceux attribués au placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Les patients en IRC et qui avaient globalement été attribués au traitement par IECA, avaient un risque significativement réduit de doubler les taux initiaux de créatinine sérique versus placebo. Dans des analyses de sous-groupes selon le statut diabétique, cet effet n'était pas statistiquement significatif.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De façon globale chez des patients atteints d'IRC, les IECA réduisent significativement le risque d'IRPT par rapport au placebo. Cet effet était significatif chez des patients sans diabète, mais pas dans le sous-groupe atteint d'IRC d'origine diabétique.

GRADE: HIGH quality of evidence

Les patients en IRC et qui avaient globalement été attribués au traitement par IECA, avaient un risque significativement réduit de progression de la micro- vers la macroalbuminurie par rapport au placebo

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les patients attribués à un IECA avaient une probabilité significativement supérieure d'arrêter le traitement suite à un effet indésirable quelconque ou sévère par rapport aux patients attribués au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

La toux était significativement plus probable chez des patients traités par IECA par rapport au placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

L'hyperkaliémie n'était pas significativement augmentée lors de l'usage d'un IECA par rapport au placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus placebo

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012), Imai 2011

Dans cette méta-analyse et une RCT supplémentaire, les sartans ont été comparés à un placebo chez des patients avec une IRC d'origine diabétique et présentant une albuminurie. La majorité des patients étaient hypertendus au début de l'étude.



Le traitement par sartans ne réduit pas significativement le risque de mortalité toutes causes confondues par rapport au placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Le traitement par sartans ne réduit pas significativement le risque de mortalité cardiovasculaire par rapport au placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Le traitement par sartans ne réduit pas significativement le risque d'infarctus du myocarde par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Le traitement par sartans réduit significativement le risque de doubler la créatinine sérique et le risque de progression de la micro- vers la macroalbuminurie.

GRADE: HIGH quality of evidence

Le traitement par sartans réduit significativement le risque d'IRPT par rapport au placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

L'hyperkaliémie nécessitant l'interruption du médicament étudié était plus fréquente chez des patients traités par sartans par rapport au placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

On ne dispose pas de données au sujet des critères d'évaluation suivants : AVC et autres effets indésirables que l'hyperkaliémie.

Beta blockers versus placebo

Bibliography: AHRQ Fink CER 37 (Fink 2012)

Cette méta-analyse a inclus deux analyses post hoc de patients atteints d'IRC, sélectionnés à partir d'études plus vastes comprenant des patients insuffisants cardiaques. Les patients sous traitement médical optimal pour leur insuffisance cardiaque ont été randomisés pour recevoir un bêta-bloquant ou un placebo.

Le risque de décès de toutes causes confondues était significativement réduit chez les patients traités par bêta-bloquants par rapport au placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Le risque de mortalité cardiovasculaire était significativement réduit chez les patients traités par bêta-bloquants par rapport au placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était significativement réduit chez les patients traités par bêta-bloquants par rapport au placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Il n'y a pas de données pour les critères d'évaluation suivants : infarctus aigu du myocarde, AVC, critères rénaux, pression artérielle, effets indésirables.



Calcium channel blockers (CCB) versus placebo

Bibliography: AHRQ Fink CER 37 (Fink 2012)

Cette méta-analyse a inclus 2 études de patients diabétiques et atteints d'une IRC. Les patients de la plus vaste étude (n=1.136) étaient diabétiques de type 2 et hypertendus ; les patients de l'étude plus petite (n=60) avaient un diabète de type 1 en une pression artérielle normale.

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque de décès de toutes causes confondues et cardiovasculaires par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Les patients traités par antagonistes du calcium avaient un risque significativement réduit d'infarctus du myocarde par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque d'AVC par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque de doubler la créatinine sérique et d'IRPT par rapport au placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Le traitement par antagonistes du calcium ne réduit pas significativement le risque de doubler la créatinine sérique et d'IRPT par rapport au placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : pression artérielle, effets indésirables globaux, sévères ou rénaux.

4.3.2.1.1.1.2. IECA versus sartans

ACE inhibitors (ACEI) versus angiotensin receptor II antagonists (ARB)

Bibliography: AHRQ-CER37 (Fink 2012)

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux sartans chez des patients avec une IRC débutante. La majorité des patients inclus avaient un diabète et une albuminurie. Presque tous les patients étaient hypertendus au début de l'étude. De façon globale, les études étaient de petite envergure et de faible qualité méthodologique.

Il n'y avait pas de différence significative quant au risque de mortalité globale, cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC entre les patients attribués aux IECA et aux sartans.

GRADE: LOW quality of evidence

Il n'y avait pas de différence significative quant au risque de progression de la micro- vers la macroalbuminurie entre les patients attribués aux IECA et aux sartans.

GRADE: LOW quality of evidence

Il n'y avait pas de différence significative pour les arrêts d'étude ou arrêts pour effets indésirables entre les patients attribués aux IECA et aux sartans.

GRADE: LOW quality of evidence



La toux était plus fréquente chez des patients traités par IECA par rapport aux sartans.

GRADE: LOW quality of evidence

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : doublement de la créatinine sérique et insuffisance rénale en phase terminale (IRPT).

4.3.2.1.1.1.3. IECA versus bêta-bloquants

ACE inhibitors versus beta blockers

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux bêta-bloquants chez des patients atteints d'une IRC, sans diabète. L'étude la plus vaste a été effectuée avec des Américains de souche africaine, avec une IRC modérée (stade 3). La plupart des patients inclus étaient hypertendus au début de l'étude.

Lors de la comparaison des IECA et des bêta-bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour l'incidence des décès de toutes causes confondues et cardiovasculaires.

GRADE: LOW quality of evidence

Lors de la comparaison des IECA et des bêta-bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour le risque d'AVC.

GRADE: LOW quality of evidence

Lors de la comparaison des IECA et des bêta-bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour le risque d'IRPT.

GRADE: LOW quality of evidence

Lors de la comparaison des IECA et des bêta-bloquants, aucune différence significative n'a été décelée pour l'incidence globale des effets indésirables ni pour l'apparition d'effets indésirables sévères.

GRADE: LOW quality of evidence

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : infarctus du myocarde, doublement de la créatinine sérique, progression de la micro- vers la macroalbuminurie, pression artérielle, toux et hyperkaliémie.

4.3.2.1.1.1.4. IECA versus antagoniste du calcium

ACE inhibitors versus calcium channel blockers

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux antagonistes du calcium chez des patients atteints d'une IRC, généralement non-diabétiques. La plus vaste étude incluse est une analyse post hoc effectuée sur un sous-groupe de 3.049 sujets avec une DFG < 60 mL/min/1,73 m², issus de l'étude plus vaste ALLHAT. Une autre étude de grande envergure dans cette analyse n'incluait que des Américains de souche africaine. Tous les patients étaient hypertendus au début de l'étude.

La comparaison des IECA et des antagonistes du calcium n'a pas révélé de différences significatives pour l'incidence de la mortalité globale et cardiovasculaire, ni pour le risque d'infarctus du myocarde.

GRADE: LOW quality of evidence



La comparaison des IECA et des antagonistes du calcium n'a pas révélé de différences significatives pour le risque d'AVC.

GRADE: MODERATE quality of evidence

La comparaison des IECA et des antagonistes du calcium n'a pas révélé de différences significatives pour le risque d'IRPT.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Aucune différence n'a été trouvée entre les IECA et les antagonistes du calcium pour l'incidence globale des effets indésirables et l'apparition d'effets indésirables sévères.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : doublement de la créatinine sérique, progression de la micro- vers la macroalbuminurie, pression artérielle, toux et hyperkaliémie.

4.3.2.1.1.1.5. IECA versus diurétiques

ACE inhibitors versus diuretics

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

Dans cette méta-analyse, les IECA ont été comparés aux diurétiques chez des patients en IRC. L'étude la plus vaste est une analyse post hoc de l'étude ALLHAT. Les patients diabétiques et non-diabétiques ont été inclus dans cette analyse. L'autre étude comprenait des patients avec une IRC d'origine diabétique. Tous les patients étaient hypertendus au début de l'étude.

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour l'incidence des décès de toutes causes confondues et cardiovasculaires.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque d'infarctus du myocarde.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque d'AVC.

GRADE: LOW quality of evidence

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque d'IRPT.

GRADE: LOW quality of evidence

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour le risque de progression de la micro- vers la macroalbuminurie.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

La comparaison des IECA et des diurétiques n'a trouvé aucune différence significative pour l'incidence globale d'effets indésirables et l'apparition d'effets indésirables sévères.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : infarctus du myocarde, doublement de la créatinine sérique, pression artérielle, toux et hyperkaliémie.



4.3.2.1.1.1.6. Sartans versus antagonistes du calcium

Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus calcium channel blockers (CCB)

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

Dans cette méta-analyse, les sartans ont été comparés aux antagonistes du calcium chez des patients atteints d'une IRC d'origine diabétique, d'albuminurie et d'hypertension.

La comparaison des sartans et des antagonistes du calcium n'a montré aucune différence significative pour l'incidence de la mortalité globale.

GRADE: MODERATE quality of evidence

La comparaison des sartans et des antagonistes du calcium, n'a montré aucune différence significative pour le risque d'AVC.

GRADE: LOW quality of evidence

Les patients traités par sartans avaient une probabilité significativement inférieure de doubler leur créatinine sérique initiale par rapport aux patients traités par antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Le risque de développer une hyperkaliémie est plus élevé avec les sartans par rapport aux antagonistes du calcium.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Aucune donnée n'est disponible pour les critères d'évaluation suivants : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, pression artérielle, incidence globale d'effets indésirables.

4.3.2.1.1.1.7. Double inhibition du système rénine-angiotensine (SRA)

La bithérapie IECA-sartan est tirée vers 2000 de l'idée que la monothérapie n'entraînait qu'un blocage partiel du système rénine-angiotensine. Plusieurs études ont démontré que le taux le plus faible de progression vers l'IRPT était obtenu chez les patients présentant la plus importante diminution de la protéinurie. Ce qui confortait l'opinion que la réduction de la protéinurie devrait être un objectif thérapeutique. Malgré les améliorations de la protéinurie, entretemps des preuves écrasantes montrent des dommages significatifs de cette bithérapie, sans aucun avantage en termes de mortalité ni de fonction rénale (Hung 2014).

La plupart des études qui évaluent l'efficacité et la sécurité de la double inhibition du SRA sont de très petite envergure et de courte durée. Le groupe bibliographique ne traitera ici que les deux principales RCTs.

Dual versus single inhibition of the RAS

Bibliography: Parving 2012, Fried 2013

Deux études de grande envergure ont étudié l'efficacité et la sécurité de la double inhibition du système rénine-angiotensine, par rapport à l'emploi d'une seule substance inhibitrice du SRA. L'étude la plus vaste a comparé l'aliskirène versus placebo, chez des patients déjà traités à l'aide d'un IECA ou d'un sartan. La seconde étude a comparé l'association de losartan et de lisinopril au losartan seul. Les deux essais furent interrompus prématurément pour des problèmes de sécurité.

La double inhibition du SRA n'est pas significativement supérieure à l'emploi d'une seule substance pour la prévention de la mortalité ou la progression vers l'IRPT.

GRADE: HIGH quality of evidence



La double inhibition du SRA est associée à un risque accru d'hyperkaliémie par rapport à l'emploi d'une seule substance.

GRADE: HIGH quality of evidence

La double inhibition du SRA est associée à un risque accru d'atteintes rénales aiguës par rapport à l'emploi d'une seule substance.

GRADE: MODERATE quality of evidence

En mai 2014, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a émis un avis contre l'application de la double inhibition du système rénine-angiotensine chez les patients atteints d'une IRC.

- Lorsque l'association de ces médicaments (double blocage) est considérée comme absolument indispensable, elle doit être effectuée sous la surveillance d'un spécialiste, avec un suivi étroit de la fonction rénale, de l'équilibre hydro-ionique et de la pression artérielle. Ce qui inclurait l'utilisation autorisée des sartans candésartan ou valsartan comme traitement additionnel des IECA chez des patients insuffisants cardiaques exigeant une telle association.
- L'association d'aliskirène avec un sartan ou un IECA est strictement contre-indiquée chez les patients insuffisants rénaux ou diabétiques.

4.3.2.1.1.2. Résultats d'une méta-analyse en réseau récente

Palmer 2015 est une méta-analyse en réseau qui compare tous les agents pharmacologiques antihypertenseurs les uns avec les autres chez les adultes atteints de diabète et de maladie rénale. Le critère d'évaluation principal était la mortalité de toutes causes et l'IRPT.

Cette méta-analyse n'a pas été incluse dans la recherche car elle n'était pas conforme à certains des critères de qualité du groupe bibliographique. Des études avec <100 patients étaient incluses dans la méta-analyse, ainsi que des études avec des suivis inférieurs à 1 an. Les populations sélectionnées souffraient aussi bien d'un diabète que d'une IRC, et tous les âges étaient présents (allant de 18+ aux patients âgés).

Aucune des comparaisons de médicaments n'a montré de différence statistiquement significative sur la mortalité.

4.3.2.2. Avis de l'expert

L'expert n'apporte pas de réponse quand au choix du traitement dans l'insuffisance rénale.

4.3.2.3. Conclusion du jury

Le jury constate que :

Les IEC et les sartans freinent l'évolution de la micro-albuminurie vers la macro-albuminurie et réduisent le risque d'évoluer vers l'IRPT.

Les sartans réduisent le risque de voir doubler la créatinine sérique (comparaison versus placebo et versus antagonistes du calcium).

Les bêta-bloquants versus placebo réduisent le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Il n'est pas conseillé d'associer un IECA et un sartan. (OnTARGET Study) (*GRADE A, forte recommandation*)

Suite à ces données (entre autres celles comparant sartans et IECA) peu convaincantes, sans utilité pratique réelle, le jury, en ce qui concerne le traitement de l'hypertension artérielle chez les patients



souffrants l'insuffisance rénale sans ou avec protéinurie et vu la comparaison IECA/sartans, se rallie aux conclusions de la réunion de consensus de 2014 concernant l'insuffisance rénale chronique. Réunion de consensus - 27 novembre 2014 « L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale »

http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_court_20141127.pdf

(p. 14)

Tableau 30. Conclusions du jury concernant les divers 'Domaines thérapeutiques et classes de médicaments spécifiques': antihypertenseurs

Antihypertenseurs	IRC 1	IRC 2	IRC 3a	IRC 3b	IRC 4	IRC 5
Sans hypertension	Pas d'antihypertenseurs					
Avec hypertension (HTA)	Antihypertenseurs = il est toujours nécessaire de déterminer la fonction rénale et la kaliémie					
AHT - protéinurie	Choix en fonction de la comorbidité et/ou des intolérances médicamenteuses					
AHT + protéinurie (< 30 mg/g)						
AHT + protéinurie (> 30 mg/g)		IECA (ou sartan)				
Diurétiques (diurétiques de l'anse, thiazides et ce qu'on appelle les diurétiques d'épargne potassique)		Préférence pour les diurétiques de l'anse				
Antagonistes du calcium		Préférence pour le diltiazem et le vérapamil (effet positif sur la protéinurie) Cave vérapamil : possible accumulation des métabolites Autres : titration nécessaire				
Bêta-bloquants		Préférence pour un liposoluble (élimination hépatique) : bétaxolol, bisoprolol, carvedilol, labétolol, métoprolol, nébivolol, pindolol, propranolol (l'acébutolol, l'aténolol, le céliprolol et l'esmolol sont hydrophiles et sont donc éliminés par les reins)				
Moxonidine		Dose maximale : 0,2 mg par jour				
IECA + sartan	Non recommandés en première ligne					

http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20141127.pdf (p.63-64)

Tout patient hypertendu doit avoir une mesure de la fonction rénale et de la kaliémie.

Il n'existe aucune concordance entre les guides de pratique sur la nécessité d'instaurer ou non un IECA ou un sartan chez les patients hypertendus ne présentant pas de protéinurie. (*GRADE B, forte recommandation*)

Si le patient en IRC hypertendu présente une protéinurie, il est recommandé de le traiter soit avec un IECA ou avec un sartan. (*GRADE B, forte recommandation*)

Il n'y a aucun consensus sur le seuil de protéinurie, suivant la littérature. Il est recommandé par le jury de fixer le seuil à partir duquel traiter à 30 mg/g. (*GRADE B, forte recommandation*)

Le patient en IRC hypertendu sans protéinurie peut également être traité par IECA ou par sartan ou par d'autres classes de molécules en fonction des éventuelles comorbidités et ou d'une intolérance médicamenteuse. (Pas de supériorité démontrée des IECA sur les autres anti-HTA).



Diurétique : diurétique de l'anse, thiazide, diurétique d'épargne potassique (utilisé pour l'insuffisance cardiaque et la cirrhose) mais dans la pratique la diurétique de l'anse sera privilégié (*avis de l'expert*).

Les anticalciques : privilégier le diltiazem et le vérapamil (effet positif sur la protéinurie et une attention particulière pour le vérapamil dont les métabolites peuvent s'accumuler, les autres anticalciques nécessitent une titration).

Les bêta-bloquants préférentiellement éliminés par le foie (liposolubles). Les agents lipophiles (bétaxolol, bisoprolol, carvedilol, labétolol, métoprolol, nébivolol, pindolol, propranolol) sont à privilégier par rapport aux agents hydrophiles (acébutolol, aténolol, céliprolol, esmolol). (*Revue de la littérature*)

Antihypertenseurs centraux : Moxonidine : max 0,2 mg. (*GRADE A, forte recommandation*)

La double inhibition (sartan + IECA) n'est pas recommandée en première ligne de soins (OnTARGET Study) (*GRADE A, forte recommandation*)

4.3.3. Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint de maladie coronarienne

4.3.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.3.3.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

4.3.3.1.1.1. Adultes ayant présenté un infarctus du myocarde

Chez des patients ayant subi un infarctus du myocarde, le premier choix est un bêta-bloquant. CHEP recommande une combinaison d'une IECA et d'un bêta-bloquant.

Tableau 31. Summary of recommended antihypertensive **treatment choice** in people with **previous myocardial infarction**

	Population	Initial treatment	GoR/LoE
CHEP		BB + ACE-I	A
	if intolerant for ACE-I	ARB	A
	if contra-indication for BB and no heart failure	CCB	D
Domus Hypertension		BB	1B
	If intolerant for BB	ACE-I/ARB	1B
ESH/ESC	Recent myocardial infarction	BB	IA
	All other CHD	BB, CCB	IA
		All other hypertensive agents	

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker. CHD= coronary heart disease

4.3.3.1.1.2. Adultes avec un angor chronique stable

Chez les personnes avec un angor chronique stable, un bêta-bloquant est recommandé comme premier choix par CHEP, Domus Medica et ESH/ESC. Pour ESH/ESC les antagonistes du calcium sont



aussi un premier choix valable. Comme second choix ou second médicament, les antagonistes du calcium, les IECA et les sartans sont recommandés. ESH/ESC mentionne que tous les antihypertenseurs peuvent être employés chez les patients avec un angor stable.

Tableau 32. Summary of recommended antihypertensive *treatment choice* in people with **stable angina**

	Population	Initial treatment	GoR/LoE
CHEP	CAD	ACE-I or ARB	A
	Stable angina	BB (first choice)	B
		CCB	B
Domus Hypertension		BB	1B
	If intolerant for BB	ACE-I/ARB	1B
ESH/ESC	CHD	BB ou CCB (preference)	IA
		All antihypertensive drugs can be used	IA

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker. CHD= coronary heart disease

Tableau 33. Summary of *not recommended* antihypertensive drugs in people with **coronary artery disease**

NOT RECOMMENDED			
	Population	Drug	GoR/LoE
CHEP	Stable angina	Short-acting nifedipine	D
	CAD without systolic heart failure	ACE-I+ ARB	B

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker. CAD= coronary artery disease

4.3.3.1.2. Que disent les études ?

4.3.3.1.2.1. IECA versus placebo (+/- médication déjà en place) dans la maladie coronarienne stable

L'étude EUROPA 2003 (Fox 2003) était un RCT en double aveugle qui comparait l'IECA perindopril à un placebo chez 12.218 patients avec une maladie coronarienne préalable, et avec un suivi moyen de 4,2 ans.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite comprenant le décès cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde et l'arrêt cardiaque.

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer ce critère d'évaluation composite avec un IECA, versus placebo.

Une analyse en sous-groupes des participants avec hypertension montre un résultat limite mais non-significatif pour ce critère.



L'étude HOPE 2000 (Yusuf 2000) était un RCT en double aveugle qui comparait un IECA (ramipril) avec un placebo chez 9.297 patient à haut risque d'événements cardiovasculaires, mais qui n'avaient pas de dysfonction ventriculaire gauche ni d'insuffisance cardiaque. Le suivi moyen était de 5 ans.

Le critère d'évaluation principal était composite et comprenait l'infarctus du myocarde, l'AVC et les décès cardiovasculaires.

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer ce critère d'évaluation composite avec un IECA, versus placebo.

Une analyse du sous-groupe des participants avec hypertension montrait également un résultat statistiquement significatif pour ce critère.

Calcium channel blocker versus ACE-inhibitor in hypertension patients with coronary artery disease
Bibliography: JMIC-B 2004 (Yui 2004)

Cette étude avec protocole en ouvert chez 1.650 patients japonais hypertendus âgés de moins de 75 ans et qui avaient également une maladie coronarienne, comparait le traitement par antagoniste du calcium (nifédipine retard) avec un IECA. La durée médiane du suivi était de 3 ans.

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par antagoniste du calcium, comparé au traitement par IECA, ne montre pas de différence statistiquement significative des événements cardiaques.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par antagoniste du calcium, comparé au traitement par IECA, ne montre pas de différence statistiquement significative en termes de mortalité, des infarctus du myocarde, des événements cardiovasculaires, de l'insuffisance cardiaque requérant une hospitalisation, ou de la détérioration de la fonction rénale.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par antagoniste du calcium comparé au traitement par IECA diminue significativement le nombre d'arrêts d'étude dus aux effets indésirables et la toux sèche.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par inhibiteur des canaux calciques comparé au traitement par IECA augmente significativement le taux d'hypotension, d'œdème et de bouffées de chaleur.

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.3.1.2.2. Sartans versus placebo en supplément du traitement concomitant chez les patients à haut risque

L'étude TRANSCEND 2008 (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators 2008) était un RCT en simple aveugle, qui comparait un sartan (telmisartan) avec un placebo, chez 5.926 patients intolérants aux IECA, avec une maladie cardiovasculaire ou diabète avec lésions des organes cibles. La plupart des patients recevaient une thérapie concomitante. Il y avait un suivi médian de 4,7 ans.

Le critère d'évaluation principal était composite : décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque.



Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de risque de développer ce critère d'évaluation composite principal avec un sartan versus placebo.

Une analyse en sous-groupes des participants hypertendus ne montrait pas non plus de résultat statistiquement significatif.

4.3.3.1.2.3. Antagoniste du calcium versus bêta-bloquant

Calcium channel blocker versus beta-blocker in hypertension patients with coronary artery disease

Bibliography: INVEST 2003 (Pepine 2003)

Dans ce RCT en protocole ouvert, 22.576 patients hypertendus âgés de plus de 50 ans avec maladie coronarienne documentée ont été randomisés soit pour un traitement avec antagoniste du calcium (vérapamil) initial, soit un traitement avec bêta-bloquant (aténolol) initial. Afin d'obtenir la pression artérielle cible, un IECA ou un diurétique pouvaient être ajoutés dans les deux groupes. La durée moyenne de suivi était 2,7 ans.

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par stratégie sur base d'un antagoniste du calcium, comparé à une stratégie sur base d'un bêta-bloquant, ne montre pas de différence statistiquement significative des décès, de l'infarctus du myocarde non-fatal, des décès cardiovasculaires, ou d'un critère composite de décès, IM non-fatal et AVC non-fatal.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, une stratégie de traitement sur base d'un antagoniste du calcium, comparé à une stratégie de traitement sur base d'un bêta-bloquant, ne montre pas de différence statistiquement significative des AVC non-fatals.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, une stratégie de traitement sur base d'un antagoniste du calcium, comparé à une stratégie de traitement sur base d'un bêta-bloquant, montre un nombre significativement plus grand de patients constipés.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, une stratégie de traitement sur base d'un antagoniste du calcium, comparé à une stratégie de traitement sur base d'un bêta-bloquant, montre un nombre significativement plus petit de patients avec bradycardie symptomatique et sibilance.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, une stratégie de traitement sur base d'un antagoniste du calcium, comparé à une stratégie sur base d'un bêta-bloquant, ne montre pas de différence statistiquement significative de patients avec angor, cancer ou insuffisance cardiaque.

GRADE: LOW quality of evidence

Une analyse en sous-groupes présécifiée dans ce RCT, à savoir les patients ayant eu un infarctus du myocarde au préalable, ne montre pas de différence statistiquement significative du critère d'évaluation composite principal (composite de décès de toutes causes, infarctus du myocarde non-fatal, AVC non-fatal) quand une stratégie sur base d'un antagoniste du calcium est comparée à une stratégie sur base d'un bêta-bloquant.

GRADE: LOW quality of evidence



4.3.3.1.2.4. Sartans versus autres médicaments hypotensives

Angiotensin receptor blocker versus other antihypertensive drugs in hypertension patients with coronary artery disease

Bibliography: Kasanuki 2009

Ce RCT en protocole ouvert chez 2.049 patients hypertendus japonais avec maladie coronarienne, comparait un sartan (candésartan) à un médicament antihypertenseur autre qu'un sartan. La durée médiane du suivi était de 4,2 ans.

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par sartan, comparé au traitement par un autre médicament antihypertenseur, ne montre pas de différence statistiquement significative des événements cardiaques majeurs.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par sartan, comparé au traitement par un autre médicament antihypertenseur, ne montre pas de différence statistiquement significative du taux d'angor instable.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par sartan, comparé au traitement par un autre médicament antihypertenseur, ne montre pas de différence statistiquement significative du taux d'angor instable.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par sartan, comparé à un traitement par un autre médicament antihypertenseur montre des taux significativement plus bas de nouveaux cas de diabète, toux et anémie.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec maladie coronarienne, le traitement par sartan, comparé à un traitement par un autre médicament antihypertenseur montre des taux significativement plus élevés d'arrêts pour cause d'effets indésirables.

GRADE: LOW quality of evidence

Une analyse en sous-groupes présélectionnée de ce RCT évaluait les patients qui avaient eu un syndrome coronarien aigu au préalable. Dans ce sous-groupe, le traitement par sartan, comparé au traitement par un autre médicament antihypertenseur, ne montre pas de différence statistiquement significative pour le critère d'évaluation principal (événements cardiovasculaires majeurs).

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.3.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

L'expert supporte le choix du bêta-bloquant chez l'adulte avec symptômes d'insuffisance coronaire parce qu'ils diminuent la demande d'oxygène.

4.3.3.3. Conclusion du jury

Selon les ESC guidelines toutes les classes peuvent être utilisées. Les études n'ont effectivement pas montré de différences dans les critères de jugement principaux entre les différentes classes.



Le premier choix surtout chez les patients avec un infarctus du myocarde récent ou avec angor est un bêta-bloquant.

Chez les patients avec un angor, en cas d'intolérance pour un bêta-bloquant, un antagoniste du calcium non-dihydropyridine (vérapamil) peut être prescrit.

Chez les patients post-infarctus un bêta-bloquant et un IECA ou un sartan sont les premiers choix, surtout chez les patients avec une fraction d'éjection diminuée.

(GRADE C, forte recommandation)

4.3.4. Traitement antihypertenseur chez l'adulte atteint d'insuffisance cardiaque

4.3.4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.3.4.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Le choix d'un antihypertenseur chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque est complexe. Il n'est pas toujours spécifié si le traitement s'applique à des patients atteints d'insuffisance cardiaque ET d'hypertension, et si le traitement additionnel est nécessaire dans le cadre de l'abaissement de la pression artérielle ou pour diminuer les symptômes de rétention d'eau.

Pour l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, Domus Medica recommande d'initier le traitement avec un diurétique et d'ajouter la spironolactone si les symptômes de rétention d'eau persistent. ESH/ESC recommande d'adapter le traitement en fonction du soulagement des symptômes.

Dans le cas d'insuffisance cardiaque avec une diminution de la fraction d'éjection, le traitement initial recommandé est un IECA et un bêta-bloquant, avec un diurétique thiazide ou de type thiazidique au besoin. Dans le cas de dysfonction systolique ET d'une hospitalisation cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde, d'augmentation du niveau de BNP/pro-BNP ou NYHA II-IV, un agoniste de l'aldostérone peut être ajouté. Si l'hypertension n'est pas contrôlée avec le traitement précédent, une combinaison d'un IECA et d'un sartan, ou un autre médicament antihypertenseur peut être prise en considération.

Dans le guide de pratique clinique Domus Medica, le médicament de premier choix est un diurétique, suivi de l'initiation d'un IECA et d'un bêta-bloquant. Si les symptômes de rétention d'eau sont insuffisamment contrôlés, on peut ajouter de la spironolactone, une plus haute dose de diurétiques ou de la digoxine.

Le guide de pratique clinique ESH/ESC ne donne pas un ordre spécifique dans lequel initier les médicaments, et déclare que les diurétiques, bêta-bloquants, IECA, sartans et/ou spironolactone peuvent être pris en considération.



Tableau 34. Summary of recommended antihypertensive **treatment** in people with **heart failure**

	Population	Initial treatment	GoR/LoE
CHEP	Systolic dysfunction	ACE-I and BB	A
	If ACE-I not tolerated	ARB	A
	Systolic dysfunction+ <ul style="list-style-type: none"> recent CV hospitalization acute myocardial infarction (AMI) increased BNP or pro-BNP level NYHA II-IV 		
	Hypertension not controlled with above treatment		
Domus Heart failure	Preserved and decreased ejection fraction	Diuretics (loop diuretics, thiazide)	1C
	Decreased ejection fraction	Add ACE-I	1A
		Add BB	1A
	Cough	Replace ACE-I with ARB	1A
	NYHA III – IV and insufficient effect (on fluid retention) with ACE-I + BB	Add spironolactone	1A
ESH/ESC		Diuretics, BB, ACE-I, ARB and/or spironolactone	IA
	Preserved ejection fraction	Treatment guided by relief of symptoms	IIaC

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.

4.3.4.1.2. Que disent les études ?

Le groupe bibliographique n’a trouvé que peu, voire pas d’études dans des populations hypertendues et avec une insuffisance cardiaque. Les guides de pratique clinique recommandent cependant certains médicaments (IECA, sartans, bêta-bloquants, diurétiques,...) pour le traitement de l’hypertension en cas d’insuffisance cardiaque.

Ces recommandations sont basées sur :

- Des études dans des populations hypertendues sans insuffisance cardiaque qui examinent le critère d’évaluation clinique « insuffisance cardiaque ». (par exemple les études avec des diurétiques).
- Des études qui évaluent ces médicaments chez des patients avec une insuffisance cardiaque, mais pas nécessairement hypertendus. Ces études-là sont donc des études sur des médicaments qui améliorent le pronostic de l’insuffisance cardiaque (morbidity – mortalité).

Vu que la revue de la littérature se focalise non pas sur l’insuffisance cardiaque mais sur l’hypertension, commenter ces études aurait amené le groupe bibliographique trop loin.

4.3.4.2. Avis de l’expert

L’expert n’apporte pas de réponse quand au choix du traitement dans l’insuffisance cardiaque.



4.3.4.3. Conclusion du jury

Le jury propose de suivre les guides de pratique clinique sur l'insuffisance cardiaque.

http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_court_20081127.pdf (p. 23)

“Les antagonistes du calcium ne font pas partie du traitement chronique de l'insuffisance cardiaque proprement dite. De tous les antagonistes du calcium, seul l'amlodipine ou la felodipine doivent être utilisées et uniquement chez les patients qui présentent une hypertension ou une angine de poitrine, en dépit d'un traitement aux doses préconisées par les guidelines, d'IECA, de bêta-bloquants, de sartans et de diurétiques (diurétiques de l'anse et/ou spironolactone).”

Et conclut que:

Les patients atteints d'insuffisance cardiaque avec une diminution de la fraction d'éjection sont généralement traités au moyen d'IECA ou de sartans et de bêta-bloquants (pour des raisons d'insuffisance cardiaque et non d'hypertension) associés ou non à un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde et à un diurétique en fonction de l'hypervolémie. Pour l'hypertension non contrôlée, un antagoniste du calcium de la classe des dihydropyridines (amlodipine, félodipine) peut être ajouté. Un antihypertenseur d'action centrale est contre-indiqué.

Pour l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée, l'hypertension est plus souvent présente et aucune supériorité d'une classe par rapport à une autre n'a été démontrée. Une combinaison de plusieurs médicaments est souvent nécessaire et le jury propose de suivre les mêmes recommandations que pour les patients sans complication.

(GRADE C, forte recommandation)

4.3.5. Traitement antihypertenseur chez l'adulte ayant fait un AVC

4.3.5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

4.3.5.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Chez les patients ayant fait un AVC, CHEP recommande d'initier le traitement avec une combinaison d'IECA et d'un thiazide ou diurétique de type thiazidique, alors que le guide de pratique clinique de Domus Medica recommande le traitement standard. Le guide de pratique clinique ESH/ESC recommande tous les traitements, pour autant que la pression artérielle soit réduite.

Tableau 35. Summary of recommended antihypertensive **treatment** in people with **previous stroke**

	Initial treatment	GoR/LoE
CHEP	ACE-I+ Th-(I)	B
Domus hypertension	Standard treatment	2B
ESH/ESC	All drug regimens	IA
NOT RECOMMENDED		
CHEP	ACE-I+ ARB	B

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section **Error! Reference source not found.** of the systematic literature review; Th= Thiazide; Th-I: Thiazide-like diuretic; BB= beta-blocker; CCB= calcium channel blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; ARB= angiotensin receptor blocker.



4.3.5.1.2. Que disent les études ?

4.3.5.1.2.1. Traitement antihypertenseur versus placebo

Nous avons trouvé une revue systématique (Feldstein 2014) qui a recherché les RCTs évaluant les traitements antihypertenseurs dans le cadre de la prévention secondaire des AVC. Elle incluait 7 RCTs qui comparaient des médicaments antihypertenseurs à un placebo, et deux RCTs qui faisaient des comparaisons directes entre différents médicaments antihypertenseurs.

A l'exception d'un essai (MOSES (Schrader 2005)), qui sera commenté en détail plus loin, aucun des RCTs n'était fait dans une population 100% hypertendue.

De plus, toutes les études n'étaient pas faites dans des populations exclusivement composées de patients post-AVC ou AIT.

Le groupe bibliographique a commenté ces études brièvement (voir ci-dessous), à l'exception de deux études. Il les a exclues à cause d'un pourcentage trop faible de patients hypertendus (c'est le cas de DUTCH TIA 1993 (The Dutch TIA Trial Study Group 1993), seulement 3,8% des patients avec hypertension); ou bien parce que le traitement de l'AVC n'était évalué que pour une phase subaiguë (TEST 1995 (Eriksson 1995); <3 semaines après AVC).

L'étude PATS (Liu 2009) était un RCT en double aveugle qui comparait un traitement par diurétique thiazidique (indapamide) à un placebo chez 5.665 patients chinois avec un AVC ou un AIT préalable, et avec un suivi moyen de 2 ans. 84% des patients étant hypertendus.

Le critère d'évaluation principal était un AVC récurrent fatal ou non.

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer ce critère d'évaluation composite avec un diurétique thiazidique versus placebo.

Une analyse du sous-groupe des participants hypertendus montrait une réduction similaire et statistiquement significative du critère d'évaluation principal avec le diurétique thiazidique versus placebo.

L'étude PROGRESS (Group PC 2001) était un RCT en double aveugle qui comparait un traitement actif (régime de traitement flexible sur base d'un IECA, avec possibilité de rajouter un diurétique thiazidique) avec un placebo chez 6.105 patients avec un d'AVC ou ~~AIT~~ AIT préalable. Le suivi était de 4 ans. 48% des patients étaient hypertendus.

Le critère d'évaluation principal était l'occurrence d'un AVC (fatal ou non).

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer ce critère d'évaluation principal avec le traitement actif versus placebo.

Une analyse du sous-groupe des participants hypertendus montrait une réduction similaire et statistiquement significative du critère d'évaluation principal avec le traitement actif versus placebo.

L'étude PRoFESS (Yusuf 2008b) était un RCT en double aveugle qui comparait un sartan (telmisartan) à un placebo chez 20.332 patients ayant récemment eu une attaque ischémique, et avec un suivi moyen de 2,5 ans. 66% des participants avait une pression artérielle systolique >135 mmHg.

Le critère d'évaluation principal était un AVC récurrent.



Il n'y avait pas de différence statistiquement significative du risque de développer ce critère d'évaluation principal avec un sartan versus placebo.

Il y avait une augmentation statistiquement significative des arrêts de traitement dus aux effets indésirables dans les groupes sous sartans. Il y avait des taux significativement plus hauts de : symptômes d'hypotension, syncope, diarrhée, nausée, et fibrillation auriculaire versus placebo.

Les analyses en sous-groupe des participants dans les différentes strates (fixées en fonction des chiffres de pression artérielle) montraient une diminution statistiquement significative pour le critère d'évaluation principal dans le sous-groupe avec PAS >135 à 150 mmHg, mais pas de différence statistiquement significative dans le sous-groupe >150 mmHg avec un sartan versus placebo.

L'étude HOPE 2000 (Yusuf 2000) était un RCT en double aveugle qui comparait un IECA (ramipril) avec un placebo chez 9.297 patient à haut risque d'événements cardiovasculaires, mais qui n'avaient pas de dysfonction ventriculaire gauche ni d'insuffisance cardiaque. Le suivi moyen était de 5 ans. Seuls 11% des participants avaient eu un AVC ou un AIT au préalable. 47% des patients étaient hypertendus.

Le critère d'évaluation principal était un composite d'infarctus du myocarde, d'AVC et de décès cardiovasculaires.

Il y avait une diminution statistiquement significative du risque de développer ce critère d'évaluation composite avec un IECA versus placebo.

Une analyse en sous-groupes des participants avec hypertension montrait également un résultat statistiquement significatif pour ce critère.

Il n'y avait pas d'analyse de sous-groupe pour les participants avec un AVC ou AIT préalable.

L'étude TRANSCEND 2008 (Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators 2008) était un RCT en simple aveugle, qui comparait un sartan (telmisartan) avec un placebo, chez 5.926 patients intolérants aux IECA, avec une maladie cardiovasculaire ou diabète avec lésions des organes cibles. La plupart des patients recevaient une thérapie concomitante. Il y avait un suivi médian de 4,7 ans. Seuls 22% des participants avaient eu un AVC ou un ICT au préalable. 76% des patients étaient hypertendus.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de mort cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de risque de développer ce critère d'évaluation composite principal avec un sartan versus placebo.

Une analyse en sous-groupes des participants hypertendus ne montrait pas non plus de résultat statistiquement significatif pour ce critère.

Il n'y avait pas d'analyse de sous-groupe pour les participants avec un AVC ou AIT préalable.

4.3.5.1.2.2. Comparaisons entre les différents traitements antihypertenseurs

4.3.5.1.2.2.1. IECA versus sartans; IECA versus sartan + IECA

L'étude ONTARGET 2008 (Yusuf 2008a) est une étude en double aveugle qui comparait un IECA avec un sartan et avec une combinaison de ces deux médicaments chez 25.620 patients avec une maladie



vasculaire ou un diabète à haut risque sans insuffisance cardiaque. Le suivi a été de 56 mois. 69% des participants étaient hypertendus, et seulement 21% avaient eu une AVC auparavant.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le risque de développer ce critère d'évaluation composite avec un IECA, versus sartan.

Il y avait une augmentation statistiquement significative du nombre d'arrêts d'étude et de la toux avec un IECA, comparé avec un sartan.

Il y avait une diminution statistiquement significative du nombre de symptômes d'hypotension avec un IECA, comparé avec un sartan.

Dans les analyses en sous-groupes pour la pression systolique, les participants hypertendus ne montrèrent pas de différence statistiquement significative pour le risque de développer le critère d'évaluation principal.

Il n'y avait pas d'analyse de sous-groupe pour les participants avec un AVC préalable.

4.3.5.1.2.2.2. Sartans versus antagonistes du calcium

Angiotensin receptor blocker versus calcium antagonist in hypertension patients with previous stroke

Bibliography: Schrader 2005 (MOSES) (Schrader 2005)

Ce RCT en protocole ouvert, chez 1.405 patients hypertendus avec un événement cérébrovasculaire préalable (AIT ou AVC), a comparé un sartan (eprosartan) avec un antagoniste du calcium (nitrendipine). La durée du suivi était de 2,5 ans.

Chez des patients hypertendus avec un AVC préalable, le traitement par sartan, comparé à un traitement par antagoniste du calcium, diminue de façon statistiquement significative les événements cérébrovasculaires, et un critère composite de décès et événements cardiovasculaires et cérébrovasculaires.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec un AVC préalable, le traitement par sartan, comparé à un traitement par antagoniste du calcium, ne montre pas de différence statistiquement significative des événements cardiovasculaires.

GRADE: LOW quality of evidence

Etudes observationnelles

Arima 2006

Cette analyse post hoc d'un RCT a évalué les données de 6.105 patients ayant eu un incident cardiaque et suivi pendant en moyenne 3,9 ans. Le risque de subir un incident a été analysé chez des personnes ayant obtenu différentes valeurs de pression artérielle. Les résultats chiffrés des ces résultats sélectionnés ne sont pas divulgués dans le présent document.

Conclusion des auteurs : "L'association d'un incident cardiaque avec le niveau de suivi de la PAS était permanente sans évidence d'une courbe J se situant dans la marge de suivi de la PAS de 112 à 168 mmHg. Des résultats d'analyses basés sur un suivi de la PAD ont montré des tendances similaires



pour une série de niveaux de suivi de la PAD de 72 à 102 mmHg. On a également noté un lien fort et permanent entre des niveaux de suivi de la pression artérielle et les résultats de « événements vasculaires majeurs ».

GRADE: LOW quality of evidence

4.3.5.2. Avis de l'expert

Pas d'avis rendu.

4.3.5.3. Conclusion du jury

Il n'y a pas beaucoup de preuves publiées pour ce groupe de patients. Cependant il est important de traiter l'hypertension selon le profil du patient.

Pour l'accident vasculaire cérébral, le jury s'en remet aux conclusions de la conférence de consensus de 2012 et inclut le tableau suivant dans ses recommandations.

http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_court_20120510.pdf

QUESTION	CONCLUSION / REPONSE du JURY	RECOMMANDATION
<p>4.3. Autres traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> – Quels sont les médicaments autres que les antiagrégants plaquettaires et anticoagulants efficaces post AVC/AIT (statines, anti-hypertenseurs) ? – Quelle est leur sécurité ? 	<p>Antihypertenseurs</p> <p>Les antihypertenseurs sont recommandés chez les patients avec un antécédent d'AIT ou d'AVC. Prévention secondaire de l'AVC → diurétique de type thiazide (l'indapamide est le mieux étudié dans cette indication).</p> <p>Tour d'horizon des différentes classes étudiées de même que des critères d'évaluation pour lesquels ils sont efficaces chez les patients ayant des antécédents d'AVC ou d'AIT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Les diurétiques (indapamide) sont plus efficaces pour <ul style="list-style-type: none"> ○ réduire les AVC et les événements cardiovasculaires ○ pas d'influence sur la survenue de l'IM. ⇒ IECA <ul style="list-style-type: none"> ○ réduisent le nombre d'IM dans cette indication, ○ pas d'effet bénéfique prouvé en matière de prévention secondaire de l'AVC et des événements cardiovasculaires chez les patients avec un antécédent d'AVC ou d'AIT. ⇒ L'association fixe d'un IECA et de diurétiques (prouvée pour le périndopril + l'indapamide) <ul style="list-style-type: none"> ○ réduit aussi bien le nombre d'AVC, que d'IM et d'événements cardiovasculaires. ⇒ Les β-bloquants et les sartans ne bénéficient d'aucune préférence dans cette indication. 	<p>FORTE</p> <p>FAIBLE</p>



	<p>Le jury est d'avis qu'outre la prévention secondaire de l'AVC, d'autres facteurs cardiovasculaires jouent également un rôle et ceux-ci doivent être pris en considération dans l'élaboration d'un traitement.</p> <p>Statines</p> <p>Le jury recommande une statine après un AVC ischémique. Les statines réduisent le risque de récurrence d'un nouvel AVC, AIT ou IM. On ne sait pas avec certitude quelle statine et à quelle dose doit être préférée.</p> <ul style="list-style-type: none"> • atorvastatine 10 mg/jour, 20 mg/ jour, 80 mg/ jour, • pravastatine 40 mg/ jour et • simvastatine 40 mg/ jour <p>sont mentionnées spécifiquement dans les guides de pratique.</p> <p>L'atorvastatine à une dose de 80 mg/jour est la seule statine ayant été étudiée de manière spécifique chez les patients avec un antécédent d'AVC ou d'AIT. Elle réduit les AVC ischémiques, les AIT et les IM, mais elle s'accompagne d'un risque significativement accru d'AVC hémorragique dans cette population de patients.</p>	<p>FORTE</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------

En plus - en phase aiguë – cette conférence conclut ce qui suit.

QUESTION	CONCLUSION / REPONSE du JURY	RECOMMAN-DATION
<p>1.1. Quelles sont les interventions utiles et celles qui sont nuisibles à la phase initiale d'un AIT/AVC ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Appeler le 112. La symptomatologie doit toujours être considérée comme urgente. - Maintenir les voies respiratoires libres. - Acheminer le patient vers une unité spécialisée dans les accidents vasculaires cérébraux. - Fournir des informations de contexte à l'hôpital. 	<p>FORTE</p>
<p>celles qui sont nuisibles à la phase initiale d'un AIT/AVC ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Administrer quoi que ce soit per os. - Administrer quoi que ce soit en injection. - Administrer des médicaments, notamment <ul style="list-style-type: none"> ▪ des antihypertenseurs ▪ des antiagrégants ▪ ou des anticoagulants. 	<p>FORTE</p>
<p>1.2. Appel du médecin ou de l'ambulance ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> - il faut appeler le 112 au plus vite; <ul style="list-style-type: none"> ▪ thrombolyse avec alteplase le plus vite possible (< 4,5 heures) ▪ traitement endovasculaire de préférence dans les 6 heures. 	<p>FORTE</p>



	<ul style="list-style-type: none">- médecin traitant<ul style="list-style-type: none">▪ ne doit pas d'abord se rendre chez le patient▪ sur la base d'une courte anamnèse téléphonique (FAST – 'Face Arms Speech Time'), il doit entreprendre sur-le-champ les démarches nécessaires → thrombolyse, après un diagnostic correct, par l'équipe spécialisée en AVC de l'hôpital▪ peut prendre contact avec l'équipe spécialisée en AVC, afin que celle-ci soit prête	
1.3. Gestes à ne pas faire avant l'hospitalisation ?	<ul style="list-style-type: none">- Administrer quoi que ce soit per os.- Administrer quoi que ce soit en injection.- Administrer des médicaments, notamment<ul style="list-style-type: none">▪ des antihypertenseurs▪ des antiagrégants▪ ou des anticoagulants.	FORTE

(GRADE C, forte recommandation)



5. Traitement médicamenteux en cas d'échec de traitement(s) précédent(s) chez un adulte de moins de 60 ans ?

En cas de non atteinte des valeurs cibles déterminées pour un patient avec un traitement, quel est le meilleur choix de stratégie thérapeutique (efficacité, sécurité) pour l'ajout d'autres antihypertenseurs ?

5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

5.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Pour atteindre la pression artérielle souhaitée, une combinaison de deux ou plusieurs antihypertenseurs est souvent nécessaire. On obtient un effet antihypertenseur additif en combinant des médicaments avec un mécanisme de fonctionnement différent (GRADE 1B). Il n'est donc pas recommandé d'utiliser directement une dose maximale mais plutôt d'utiliser une dose plus faible et de combiner différents médicaments. Une telle politique permet de limiter considérablement le risque d'effets indésirables. (Domus Medica)

Comme choix pour le second médicament,

- CHEP recommande n'importe quel médicament des cinq classes principales,
- là où la plupart des autres guides de pratique clinique recommandent des combinaisons sans bêta-bloquant.
- NICE recommande uniquement la combinaison d'un antagoniste du calcium et d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (soit un IECA, soit un sartan).

Si une trithérapie est nécessaire, aussi bien JNC-8 que NICE recommandent une combinaison d'un antagoniste du calcium, d'un thiazide et d'un IECA ou un sartan.

Si une quadrithérapie s'avère nécessaire, NICE recommande d'ajouter de la spironolactone à une combinaison: antagoniste du calcium +thiazide+ IECA/sartan.

Une combinaison d'un IECA et d'un sartan n'est pas recommandée.

Si une bithérapie est nécessaire pour les patients avec une hypertension systolique isolée,

- CHEP recommande de choisir entre un thiazide/diurétique de type thiazidique, un antagoniste du calcium ou un sartan,
- alors que NICE recommande la combinaison d'un antagoniste du calcium avec un bloqueur du système rénine-angiotensine.

Si une trithérapie est nécessaire pour les patients atteints d'hypertension systolique isolée,

- CHEP dit qu'une molécule des autres classes peut être ajoutée (alpha-bloquant, IECA, antagonistes du calcium ou agents à action centrale),



Conclusions : 5. Traitement médicamenteux en cas d'échec de traitement(s) précédent(s) chez un adulte de moins de 60 ans ?

- alors que NICE recommande une combinaison d'un antagoniste du calcium, d'un thiazide et d'un IECA ou d'un sartan.

Si une quadrithérapie s'avère nécessaire pour les patients atteints d'hypertension systolique isolée, NICE recommande d'ajouter de la spironolactone à une combinaison: antagoniste du calcium + thiazide + IECA/sartan.

5.1.2. Que disent les études ?

5.1.2.1. Antagonistes du calcium + diurétiques versus placebo + diurétiques

Diuretics + calcium channel blocker (felodipine) versus Diuretic plus placebo

Bibliography: FEVER 2005 (Liu 2005)

Le groupe bibliographique n'a trouvé qu'un essai randomisé, en double aveugle, qui compare un diurétique et un antagoniste du calcium à un diurétique et à un placebo. Cette étude était conduite chez 9.800 patients chinois hypertendus (âge moyen >60 ans) avec un événement cardiovasculaire préalable. L'étude était de bonne qualité.

Chez des patients hypertendus, avec ou sans facteurs de risque additionnels, un traitement par diurétiques et antagonistes du calcium, comparé à un traitement par diurétiques et placebo, montre une diminution statistiquement significative de : décès de toutes causes, décès cardiovasculaires, événements cardiovasculaires, événements cardiaques, événements coronariens, AVC fatal et non-fatal combiné, et AVC non-fatal seul.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients hypertendus, avec ou sans facteurs de risques additionnels, le traitement par diurétiques et antagonistes du calcium, comparé au traitement par diurétiques et placebo, ne montre pas de différence statistiquement significative de : insuffisance cardiaque, AVC fatal, insuffisance rénale et nouveau cas de diabète.

GRADE: LOW quality of evidence

5.1.2.2. Antagoniste du calcium + sartan versus antagonistes du calcium + bêta-bloquants versus antagonistes du calcium + diurétiques

Calcium channel blockers plus angiotensin receptor blockers versus calcium channel blockers plus beta-blockers versus calcium channel blockers plus diuretics in hypertension patients with and without additional risk factors

Bibliography: COPE 2011 (Matsuzaki 2011); subgroup analysis Ogihara 2012

Les deux études qui apportent des preuves pour ces comparaisons sont l'essai original (COPE 2011) et une analyse d'un sous-groupe prédéfini (Ogihara 2012). L'étude était en protocole ouvert, mais avec une évaluation en insu (PROBE). Un infarctus de myocarde préalable ou une intervention cardiovasculaire préalable étaient des critères d'exclusions.



Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquant, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et sartan, ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquant, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et sartan, montre une augmentation statistiquement significative dans la survenue de nouveaux cas de diabète.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et sartan, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et diurétique thiazidique, ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité ou des nouveaux cas de diabète.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par antagoniste du calcium et bêta-bloquants, comparé à un traitement par antagoniste du calcium et diurétique thiazidique, ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité ou des nouveaux cas de diabète.

GRADE: LOW quality of evidence

5.1.2.3. IECA + antagonistes du calcium versus IECA + diurétiques

ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension

Bibliography: ACCOMPLISH 2008 (Jamerson 2008)

Dans ce RCT, 11.506 patients hypertendus âgés de plus de 55 ans, avec risque cardiovasculaire relativement élevé, ont été randomisés et traités soit par un traitement par IECA + antagoniste du calcium, soit par IECA + diurétique (hydrochlorothiazide) et suivis pendant 36 mois. Tous les patients devaient avoir au minimum un symptôme de lésion d'organe cible dû à l'hypertension ou une maladie cardiovasculaire.

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par IECA plus diurétique, montre une diminution statistiquement significative des événements du critère d'évaluation principal composite (événements cardiovasculaires et décès cardiovasculaires).

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par IECA plus diurétique, ne montre pas de différence statistiquement significative des décès cardiovasculaires.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par IECA plus diurétique, montre une diminution statistiquement significative des infarctus du myocarde fatals et non-fatals.

GRADE: LOW quality of evidence



Chez des patients hypertendus avec ou sans facteurs de risque additionnels, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par IECA plus diurétique, ne montre pas de différence statistiquement significative des AVC fatals et non-fatals.

GRADE: LOW quality of evidence

5.1.2.4. Hypertension résistante

La recherche du groupe bibliographique n'a identifié aucune méta-analyse ou RCT correspondant aux critères d'inclusion.

5.2. Avis de l'expert (Kjeldsen 2015)

Comme mentionné par ailleurs, de nombreuses études des effets de réduction de la pression artérielle indiquent qu'un diurétique thiazidique (thiazide, chlortalidone, indapamide) doit être inclus dans le traitement. De nombreux patients risquent une hypervolémie et de très récentes études hémodynamiques suggèrent qu'une dose de thiazide supérieure à 25 mg serait nécessaire pour obtenir le contrôle de la pression artérielle (Fadl Elmula MFE et al. J. Hypertension 2015; in press).

Chez certains patients, tous les différents systèmes homéostasiques devraient être inhibés ou bloqués avant d'atteindre un contrôle raisonnable de la pression artérielle. Dans l'étude ASCOT, l'alpha-bloquant doxazosine a été ajouté comme troisième médicament dans les deux bras entraînant une chute substantielle de la pression artérielle. La spironolactone est un diurétique épargnant du potassium qui a fait la preuve de ses effets bénéfiques en cas d'insuffisance cardiaque (voir l'étude RALES) ; c'est un médicament efficace qui diminue la pression artérielle mais sa capacité à réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire n'a jamais été évaluée dans un RCT chez des patients hypertendus. Le risque d'hyperkaliémie est considéré comme un problème potentiel particulièrement en cas de combinaison avec un IECA ou un sartan ou chez des patients à fonction rénale réduite.

Les antagonistes du calcium non dihydropyridine diltiazem et vérapamil ont été évalués quant à leur efficacité en cas d'hypertension (NORDIL, CONVINCENCE) et conviennent pour les patients en fibrillation auriculaire rapide, l'arythmie la plus commune, et chez les patients avec angor en raison respectivement de la prolongation du temps de conduction auriculo-ventriculaire et de leurs propriétés anti-ischémiques. Toutefois, ces médicaments ne se combinent pas facilement avec les bêta-bloquants plus communément utilisés dans ces conditions. Une observation rigoureuse est dès lors nécessaire pour le blocage auriculo-ventriculaire.

5.3. Conclusion du jury

Comme choix pour le second médicament, le jury se rallie à la recommandation d'ajouter n'importe quel médicament parmi les cinq classes principales (diurétique de type thiazidique, antagoniste du calcium, IECA, sartan, bêta-bloquant), (*GRADE B, forte recommandation*), avec une réserve pour les bêta-bloquants. (*faible recommandation*)

Le jury se rallie à la conclusion du guide de pratique de Domus Medica : Pour atteindre la pression artérielle souhaitée, une combinaison de deux ou plusieurs antihypertenseurs est souvent nécessaire. On obtient un effet antihypertenseur additif en combinant des médicaments avec un mécanisme de fonctionnement différent (*GRADE B, forte recommandation*). Il n'est donc pas recommandé d'utiliser directement une dose maximale mais plutôt d'utiliser une dose plus faible et de combiner différents médicaments. Une telle politique permet de limiter considérablement le risque d'effets indésirables (*GRADE B, forte recommandation*).



Si une trithérapie est nécessaire, le jury est d'accord avec JNC-8 et NICE, qui recommandent une combinaison d'un antagoniste du calcium, d'un thiazide et d'un IECA ou d'un sartan. (*GRADE C, forte recommandation*)

Si une quadrithérapie s'avère nécessaire, NICE recommande d'ajouter de la spironolactone à une combinaison : antagoniste du calcium + thiazide + IECA/sartan. Le jury est d'accord avec cette proposition. (*GRADE C, forte recommandation*)

Si une bi-, tri- ou quadrithérapie ne semble pas efficace, il faut envisager la possibilité d'une mauvaise compliance thérapeutique. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Une combinaison d'un IECA et d'un sartan n'est pas recommandée (*GRADE A, forte recommandation*) car dans l'étude ONTARGET 2008, par rapport au groupe sous IECA seul, le groupe avec une thérapie combinée a présenté des taux significativement plus élevés de symptômes d'hypotension, de syncope et d'altération de la fonction rénale.



6. Traitement d'une HTA chez une personne âgée (60+)

Quel est le meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement médicamenteux initial d'une HTA, monothérapie versus autre monothérapie ou versus polythérapie, chez

- Une personne âgée de 60 à 79 ans ?
- Une personne âgée de 80 ans et plus ?

En cas de non atteinte des valeurs cibles déterminées pour un patient avec un traitement, quel est le meilleur choix de stratégie thérapeutique (efficacité, sécurité) pour l'ajout d'autres antihypertenseurs chez

- Une personne âgée de 60 à 79 ans ?
- Une personne âgée de 80 ans et plus ?

6.1. Quel est le meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement médicamenteux initial d'une HTA, monothérapie versus autre monothérapie ou versus polythérapie, chez une personne âgée de 60 à 79 ans ?

6.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.1.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Chez les patients âgés, ESH/ESC recommande tous les médicaments comme traitement initial possible, alors que CHEP ne recommande pas les bêta-bloquants.

Chez les patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée, ESH/ESC préconise d'initier le traitement avec un diurétique ou un antagoniste du calcium.

Chez les patients âgés fragiles, le choix du traitement se fait sur base du monitoring de l'effet clinique.

**Tableau 36.** Summary of recommended antihypertensive *treatment choice* in the *elderly*

	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
CHEP	≥60 years	BB not recommended	A	Not specified	-
Domus	>80 years	Thiazide	2B	Th+ ACE-I	2B
ESH/ESC	Frail elderly	Decision based on monitoring clinical effect	IC	Not specified	-
	>80 years	Continuation of well-tolerated treatment	IlaC		
	Elderly	All hypertensive agents recommended	IA		
	Elderly+ isolated hypertension	Diuretics or CCB preferred	IA		

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; Th= Thiazide; BB= beta-blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; CCB= Calcium channel blocker.

6.1.1.2. Que disent les études ?

6.1.1.2.1. Diurétiques thiazidiques versus placebo

Thiazide diuretic versus placebo in elderly hypertension patients

Bibliography: SHEP 1991 (SHEP Cooperative Research Group 1991)

Ce RCT incluait 4.736 patients âgés (> 60 ans) avec une hypertension systolique isolée, et comparait un traitement par diurétique thiazidique (chlortalidone) à un placebo. La durée médiane de suivi était de 4,5, ans.

Chez des patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée, le traitement par diurétiques thiazidiques diminue significativement le taux d'AVC et d'insuffisance cardiaque versus placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée, le traitement par diurétique thiazidique, diminue significativement les événements coronariens versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée, le traitement par diurétique thiazidique, ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.2.2. Bêta-bloquants versus placebo

Beta-blocker versus placebo for hypertension in the elderly

Bibliography: Coope 1986

Dans ce RCT chez 884 patients âgés (0 à 79 ans) et hypertendus, le traitement par bêta-bloquant était comparé à l'absence de traitement. La durée de suivi était de 4,4 ans.

Chez des patients âgés atteints d'hypertension, le traitement par bêta-bloquant, comparé à l'absence de traitement, montre une diminution statistiquement significative du taux d'AVC.

GRADE: LOW quality of evidence



Chez des patients âgés atteints d'hypertension, le traitement par bêta-bloquant, comparé à l'absence de traitement, ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité ou de la fréquence d'incidents coronariens.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Beta-blocker versus placebo for hypertension in the elderly

Bibliography: STOP 1991 (Dahlof 1991)

Dans ce RCT incluant 1.627 patients âgés (70 à 84 ans) et hypertendus, le traitement par bêta-bloquant était comparé à un placebo. La durée de suivi était de 4,4 ans.

Chez des patients âgés atteints d'hypertension, le traitement par bêta-bloquant, comparé à un placebo, montre une diminution statistiquement significative de la mortalité, des AVC et d'un composite d'AVC, IM et décès cardiovasculaire.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients âgés atteints d'hypertension, le traitement par bêta-bloquant, comparé à un placebo, ne montre pas de différence statistiquement significative des infarctus du myocarde.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.1.1.2.3. Antagonistes du calcium versus placebo

Calcium channel blockers versus placebo in elderly hypertension patients

Bibliography: Syst-Eur 1997 (Staessen 1997)

Ce RCT incluant 4.695 patients âgés (>60 ans) avec hypertension systolique isolée, a comparé un antagoniste du calcium à un placebo. La durée médiane de suivi était de 24 mois.

Chez des patients âgés avec une hypertension systolique isolée, le traitement par antagoniste du calcium, comparé à un placebo, montre une diminution statistiquement significative du taux d'AVC.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients âgés avec une hypertension systolique isolée, le traitement par antagoniste du calcium, comparé à un placebo, diminue statistiquement significativement les critères d'évaluation cardiaques.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients âgés avec une hypertension systolique isolée, le traitement antagoniste du calcium, comparé à un placebo, n'apporte pas de différence statistiquement significative du taux de décès ou du taux d'insuffisance cardiaque.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.2.4. Sartans versus placebo

Angiotensin receptor blockers versus placebo in elderly hypertension patients

Bibliography: Lithell 2003

Dans ce RCT en double aveugle, 4.964 patients âgés (70-89 ans) avec une hypertension modérée à sévère (PAS <180 mmHg), ont été traités avec soit du candésartan, soit avec un placebo et suivis pendant 3,7 ans.



Le manque de preuves limite la confiance du groupe bibliographique dans ces résultats.

Chez les patients âgés hypertendus, le traitement par sartan diminue significativement le taux d'AVC non-fatals versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez les patients âgés hypertendus, le traitement par sartan ne montre pas de différence statistiquement significative d'événements cardiovasculaires, d'AVC total, de nouveaux cas de diabète, ou d'arrêts du traitement en raison d'effets indésirables versus placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.2.5. IECA versus diurétiques

Diuretic (hydrochlorothiazide) versus ACE-inhibitor in elderly hypertensive patients.

Bibliography: ANBP2 (Wing 2003)

Ce RCT à protocole en ouvert chez 6.083 patients âgés (65 à 84 ans) et hypertendus a comparé un traitement par hydrochlorothiazide à un traitement par IECA. La durée médiane de suivi était de 4,1 ans.

Chez des patients âgés hypertendus, le traitement par hydrochlorothiazide, comparé à un traitement par IECA, diminue significativement le taux d'infarctus du myocarde.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients âgés hypertendus, le traitement par hydrochlorothiazide, comparé à un traitement par IECA, ne montre pas de différence statistiquement significative pour un critère composite d'événements cardiovasculaires et de décès de toutes causes.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Chez des patients âgés hypertendus, le traitement par hydrochlorothiazide, comparé à un traitement par IECA, ne montre pas de différence statistiquement significative en termes de décès, du taux d'AVC ou du taux d'insuffisance cardiaque.

GRADE: LOW quality of evidence

6.1.1.2.6. Sartans versus IECA

L'étude ONTARGET 2008 (Yusuf 2008a) est une étude en double aveugle qui compare un IECA à un sartan, et à une combinaison de ces deux médicaments chez 25.620 patients présentant une maladie vasculaire ou un diabète, patients à haut risque, sans insuffisance cardiaque. Le suivi était de 56 mois.

Le critère d'évaluation principal était un critère composite de mort de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde, AVC ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour le risque de ce critère d'évaluation composite principal avec un IECA, comparé à un sartan.

Il y avait une augmentation statistiquement significative du nombre d'arrêts d'étude et de la toux avec un IECA, versus sartan.



Il y avait une diminution statistiquement significative du nombre de symptômes d'hypotension avec un IECA, versus sartan.

Dans les analyses en sous-groupes pour la pression systolique, les participants hypertendus ne montraient pas de différence statistiquement significative pour le risque de développer le critère d'évaluation principal.

6.1.1.2.7. IECA + antagoniste du calcium versus IECA + diurétiques

ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension in the elderly ≥65

Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH)

ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension in the elderly ≥70

Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH)

Dans ce RCT, 11.506 patients hypertendus âgés de plus de 55 ans, avec un risque cardiovasculaire relativement élevé, ont été randomisés soit pour un traitement par IECA + antagoniste du calcium, soit par IECA plus diurétique (hydrochlorothiazide) et suivis pendant 36 mois. Il y avait deux analyses de sous-groupes chez les personnes âgées, une dans les participants de plus de 65 ans, une dans les participants de plus de 70 ans. Comme il s'agit d'une analyse de sous-groupes provenant d'une seule étude, la confiance du groupe bibliographique en ces résultats est limitée.

Chez des personnes âgées (>60 ans) atteintes d'hypertension, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un IECA plus diurétique, montre une diminution statistiquement significative d'un critère d'évaluation composite d'événements cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire.
GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.1.1.2.8. Sartans + antagonistes du calcium versus sartans + diurétiques

Angiotensin receptor blocker plus calcium channel blocker versus angiotensin receptor blocker plus diuretic in elderly patients

Bibliography: Ogihara 2014, Saruta 2015

Ce RCT en protocole ouvert (Ogihara 2014) chez 5.141 personnes âgées japonaises atteintes d'hypertension et avec un haut risque cardiovasculaire, a comparé un traitement par sartan plus antagoniste du calcium avec un traitement par sartan plus diurétique. La durée du suivi allait de 3 ans à 4,5 ans. Une seconde publication (Saruta 2015) évalue les critères de sécurité chez ces patients.

Chez des patients âgés hypertendus, le traitement par sartan plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par sartan plus diurétique ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité et des événements cardiovasculaires.
GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients âgés hypertendus, le traitement par sartan plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par sartan plus diurétique ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire, des AVC non-fatals et des infarctus du myocarde non-fatals.
GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez des patients âgés hypertendus avec un traitement par sartan plus antagoniste du calcium, comparé aux patients avec un traitement par sartan plus diurétique, il y avait significativement moins



d'effets indésirables graves, d'arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables graves et d'hyperuricémie.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients âgés hypertendus avec un traitement par sartan plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par sartan plus diurétique, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les taux de malignité, arythmie, mort de cause inconnue ou altération de la fonction rénale.

GRADE: LOW quality of evidence

Une analyse en sous-groupes dans ce RCT (Ogihara 2015) a évalué les résultats chez les patients âgés de <75 et de ≥75 ans. Dans cette analyse, il y avait une diminution statistiquement significative des événements cardiovasculaires dans le groupe des ≥75 ans, mais pas dans le groupe des <75 ans, quand un traitement par sartan plus antagoniste du calcium est comparé à un traitement par sartan plus diurétique.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.1.1.2.9. Haute dose de sartan versus sartan + antagonistes du calcium

Higher dose angiotensin receptor blocker versus angiotensin receptor blocker plus calcium channel blocker in elderly hypertension patients

Bibliography: Ogawa 2012 (OSCAR)

Dans ce RCT en protocole en ouvert ouverte, 1.217 patients âgés (65-84 ans) japonais atteints d'hypertension, avec un haut risque cardiovasculaire et dont la pression artérielle n'était pas contrôlée avec uniquement un sartan (olmésartan 20 mg/jour), ont été randomisés dans un groupe avec traitement par haute dose de sartan (40 mg/jour) ou dans un groupe avec la même dose de sartan (20 mg/jour) mais avec ajout d'un antagoniste du calcium. La durée du suivi était de 3 ans.

Ceci est la seule étude pour cette comparaison et il y a de sérieux soucis méthodologiques qui pourraient induire des biais (pas de mise en aveugle, pas d'analyse en intention de traiter, respect peu clair du secret d'attribution). La confiance du groupe bibliographique dans ces résultats est donc sévèrement limitée.

Chez des patients âgés hypertendus, le traitement par haute dose de sartan, comparé à un traitement avec une dose standard plus antagoniste du calcium ne montre pas de différence statistiquement significative des événements cardiovasculaires, maladies cérébrovasculaires, maladies coronariennes, insuffisances cardiaques, détériorations de la fonction rénale, morts non-cardiovasculaires ou effets indésirables graves.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.1.2. Avis de l'expert (Boland 2015)

Meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement médicamenteux initial d'une HTA.

Au « 3^e âge » (de 65 à 79 ans), la plupart des classes médicamenteuses antihypertensives ont été montrées efficaces dans la réduction de la morbidité cardiovasculaire. Le choix initial dépendra principalement de la comorbidité (diabète, obésité, insuffisance rénale chronique, fibrillation auriculaire, décompensation cardiaque, maladie coronarienne, thrombose cérébrale, ...).



Attitudes des gériatres: la majorité des gériatres utilisent comme médicament antihypertenseur de 1^{re} ligne un thiazide à faible concentration (en considérant que l'indapamide appartient à cette classe), un IECA, ou un antagoniste du calcium de type dihydropyridine (DHP). Ces trois classes sont à la fois validées par des essais cliniques, peu coûteuses (sous forme générique), à prise quotidienne unique, et utilisables en association en cas de nécessité.

Chacune de ces trois classes médicamenteuses sera moins favorable chez la personne âgée en présence d'une des anomalies ou manifestations suivantes :

- hyponatrémie pour un thiazide
- hypokaliémie pour un thiazide
- hyperkaliémie pour un IECA
- insuffisance rénale sévère pour un thiazide (inefficacité)
- œdèmes importants des membres inférieurs pour un antagoniste du calcium de type dihydropyridine
- hypotension posturale, dite orthostatique, principalement pour un antagoniste du calcium de type dihydropyridine (effet marginal des IECA ; ainsi que du thiazide si la volémie est conservée).

6.1.3. Conclusion du jury

Chez les personnes âgées de 60 à 80 ans, la plupart des classes médicamenteuses ont été montrées efficaces dans la réduction de la mortalité et de la morbidité cardiovasculaire. (*GRADE B-C, forte recommandation*)

Le choix initial dépendra principalement de la comorbidité (diabète, obésité, insuffisance rénale chronique, fibrillation auriculaire, décompensation cardiaque, maladie coronarienne, thrombose cérébrale, ...). (*Avis d'expert, forte recommandation*)

En cas d'hypertension systolique isolée la préférence, en l'absence de comorbidité, est donnée à un antagoniste du calcium ou un thiazide si un antagoniste du calcium n'est pas bien supporté (*GRADE C, faible recommandation*).

6.2. Quel est le meilleur choix (efficacité/sécurité) pour un traitement médicamenteux initial d'une HTA, monothérapie versus autre monothérapie ou versus polythérapie, chez une personne âgée de 80 ans ou plus?

6.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.2.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Chez les patients âgés, ESH/ESC recommande tous les médicaments comme traitement initial possible, alors que CHEP ne recommande pas les bêta-bloquants.

Chez les patients très âgés (>80 ans) Domus Medica recommande un diurétique thiazidique comme traitement initial et une combinaison avec un IECA si un traitement additionnel est nécessaire. ESH/ESC recommande de continuer un traitement bien toléré dans cette population.



Chez les patients âgés atteints d'hypertension systolique isolée, ESH/ESC préconise d'initier le traitement avec un diurétique ou un antagoniste du calcium.

Chez les patients âgés fragiles, le choix du traitement se fait sur base du monitoring de l'effet clinique.

Tableau 36. Summary of recommended antihypertensive **treatment choice in the elderly**

	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
CHEP	≥60 years	BB not recommended	A	Not specified	-
Domus	>80 years	Thiazide	2B	Th+ ACE-I	2B
ESH/ESC	Frail elderly	Decision based on monitoring clinical effect	IC	Not specified	-
	>80 years	Continuation of well-tolerated treatment	IlaC		
	Elderly	All hypertensive agents recommended	IA		
	Elderly+ isolated hypertension	Diuretics or CCB preferred	IA		

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; Th= Thiazide; BB= beta-blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; CCB= Calcium channel blocker.

6.2.1.1. Que disent les études ?

Antihypertensive treatment versus no treatment in hypertensives ≥80 years.

Bibliography: Bejan-Angoulvant 2010, HYVET 2008 (Beckett 2008)

Dans cette méta-analyse de 8 RCTs, le traitement antihypertenseur versus placebo ou absence de traitement fut évalué chez des patients hypertendus (3 essais chez des patients avec hypertension systolique isolée PAS ≥160 mmHg, 2 essais avec hypertension systolique et diastolique (PAS ≥160 mmHg et PAD ≥90 mmHg), 3 essais avec hypertension systolique/diastolique mixtes). Les données concernant les patients de ≥80 ans furent extraites de ces RCTs. Suivi moyen: de 13 mois à 4,6 années. Deux de ces RCTs (HYVET-pilot et HYVET) n'incluaient que des patients âgés de 80 ans ou plus.

Le traitement antihypertenseur chez les personnes âgées de 80 ans ou plus avec hypertension systolique, diastolique ou les deux, ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité versus placebo ou aucun traitement.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Il n'y a également pas de différence statistiquement significative pour la mortalité cardiovasculaire versus placebo ou aucun traitement.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Le traitement antihypertenseur chez les personnes âgées de 80 ans ou plus avec une hypertension systolique, diastolique ou les deux, diminue le risque d'événements cardiovasculaires, d'AVC et d'insuffisance cardiaque.

GRADE: HIGH quality of evidence



Le traitement antihypertenseur chez les personnes âgées de 80 ans ou plus avec une hypertension systolique, diastolique ou les deux, ne montre pas de différence statistiquement significative des événements coronariens versus placebo ou aucun traitement.

GRADE: LOW quality of evidence

Le groupe bibliographique n'a pas d'information sur les effets indésirables.

L'étude HYVET inclut 3.845 patients âgés de 80 ans ou plus, avec une PAS soutenue de ≥ 160 mmHg. (Les critères d'inclusion pour la pression diastolique furent modifiés pendant le recrutement, ce qui permit d'inclure des patients avec une hypertension systolique isolée.) Les patients ont reçu de l'indapamide ou un placebo et ont été suivis sur une médiane d' 1,8 an, avec une cible de PAS < 150 mmHg et PAD < 80 mmHg.

Le critère d'évaluation principal était l'AVC (fatal ou non). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le traitement et le groupe placebo pour ce critère.

Dans cette étude, il y avait une diminution statistiquement significative de la mortalité de toutes causes (qui était un critère d'évaluation secondaire) versus placebo.

Une analyse de sous-groupe préspecifié de l'étude HYVET (Beckett 2014) suggère que pour les personnes âgées ≥ 85 ans, versus celles de ≥ 80 ans, le bénéfice du traitement quant à la mortalité totale, l'insuffisance cardiaque et les événements cardiovasculaires pourrait être atténué. Un manque de puissance statistique diminue la fiabilité de ces résultats.

6.2.2. Avis de l'expert (Boland 2015)

6.2.2.1. La majorité des gériatres utilisent comme médicament antihypertenseur de 1^{ère} ligne un thiazide à faible concentration (en considérant que l'indapamide appartient à cette classe), un IECA, ou un antagoniste du calcium de type dihydropyridine (DHP). Ces trois classes sont à la fois validées par des essais cliniques, peu coûteuses (sous forme générique), à prise quotidienne unique, et utilisables en association en cas de nécessité.

6.2.2.2. Chacune de ces trois classes médicamenteuses sera moins favorable chez la personne âgée en présence d'une des anomalies ou manifestations suivantes :

- hyponatrémie pour un thiazide
- hypokaliémie pour un thiazide
- hyperkaliémie pour un IEC
- insuffisance rénale avancée pour un thiazide (inefficacité)
- œdèmes importants des membres inférieurs pour un antagoniste du calcium de type DHP
- hypotension posturale, dite orthostatique, principalement pour un antagoniste du calcium de type dihydropyridine (effet marginal des IECA ; ainsi que du thiazide si la volémie est conservée)

6.2.2.3. Choix thérapeutiques optimaux pour l'hypertension après l'âge de 80 ans

6.2.2.3.1. Octogénaires en « bonne condition » (robustesse)

- se concentrer sur la pression artérielle systolique (et la pression pulsée)
- viser une valeur cible de 150 mmHg (et pas inférieure à 130 mmHg !)
- commencer par une monothérapie (thiazide, IECA, antagoniste du calcium)
- dépister régulièrement la présence d'une hypotension orthostatique
- optimiser le traitement pour une protection cardiovasculaire globale
 - anticoagulation en cas de fibrillation auriculaire



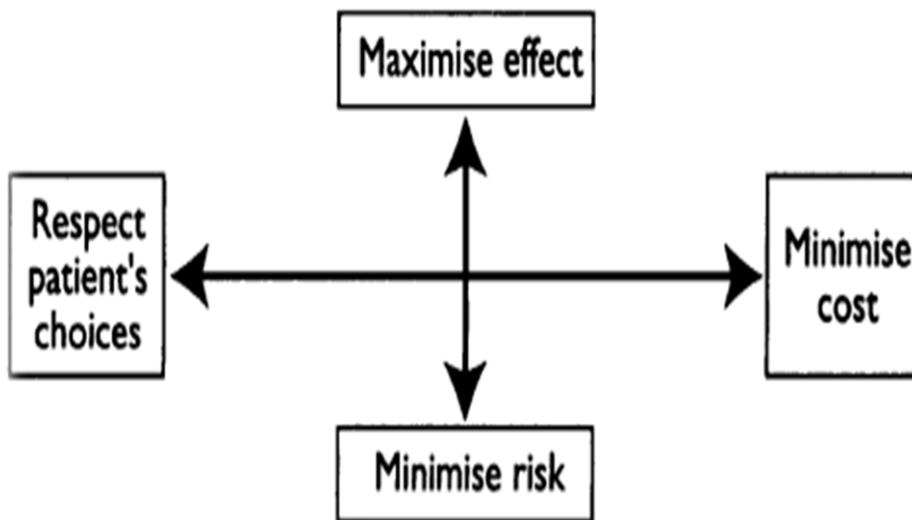
- IECA en cas de décompensation cardiaque, avec association d'un bêta-bloquant si cette dernière est bien stabilisée,
- aspirine, voire statine selon l'espérance de vie, en cas d'accident ischémique lié à une athérosclérose

6.2.2.3.2. Octogénaires avec « santé précaire » (fragilité) :

- réconciliation puis révision de la liste de tous les médicaments ;
- évaluation du rapport risque / bénéfice de chaque médicament antihypertenseur prescrit, sur base d'une évaluation gériatrique standardisée (EGS), incluant l'espérance de vie, les syndromes gériatriques, la multi-morbidité, ...
- initiation d'un traitement antihypertenseur en monothérapie, en visant une PAS de 150 mmHg
- identification - et correction le cas échéant - de facteurs médicamenteux ou autre diminuant la pression artérielle tels qu'une neuropathie autonome : diabète de type 2, Parkinson, vasodilatateur (alpha-bloquant à visée urologique, dérivé nitré, ...), hypovolémie
- réduction de la posologie voire déprescription de médicaments antihypertenseurs lors de la détection d'une hypotension (en orthostatisme ou en postprandial) ou/et d'une PAS <130 mmHg

Hypertension in OPeople: Drug choice

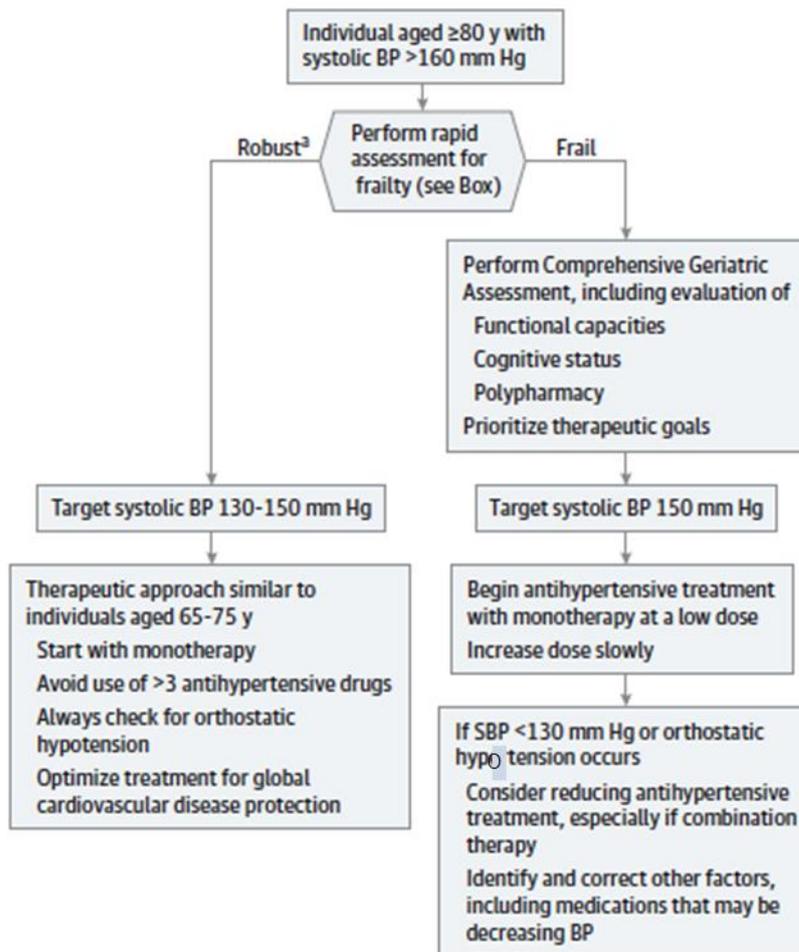
(in) appropriate prescribing



(Boland 2015)



Figure. Decisional Algorithm for the Management of Hypertensive Patients Older Than 80 Years



^a Describes patients who are healthy in general with no or few comorbidities and functionally independent. SBP indicates systolic blood pressure.

(Benetos 2015)

6.2.3. Conclusion du jury

Il n'existe aucun traitement préférentiel évident pour le traitement de l'hypertension chez les plus de 80 ans. Les guides de pratique clinique et les avis d'experts préconisent un choix entre un diurétique (thiazide), un antagoniste du calcium, un bêta-bloquant ou un IECA/sartan. Ce choix est déterminé par la tolérance et les effets indésirables et la comorbidité de la personne âgée. (GRADE C, forte recommandation)



6.3. Traitement antihypertenseur chez une personne âgée (60+)

En cas de non atteinte des valeurs cibles déterminées pour un patient avec un traitement, quel est le meilleur choix de stratégie thérapeutique (efficacité, sécurité) pour l'ajout d'autres antihypertenseurs chez

- une personne âgée de 60 à 79 ans ?
- une personne âgée de 80 ans et plus ?

6.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

6.3.1.1. Que disent les guides de pratique clinique ?

Dans les guides de pratique clinique il manque des éléments spécifiques permettant d'apporter une réponse à la question posée. Seul le GPC de Domus Medica formule une recommandation spécifique pour les plus de 80 ans.

Chez les patients très âgés (>80 ans) Domus Medica recommande un diurétique thiazidique comme traitement initial et une combinaison avec un IECA si un traitement additionnel est nécessaire. ESH/ESC recommande de continuer un traitement bien toléré dans cette population.

Chez les patients âgés fragiles, le choix du traitement se fait sur base du monitoring de l'effet clinique.

Tableau 36. Summary of recommended antihypertensive *treatment choice* in the *elderly*

	Population	Initial treatment	GoR/LoE	Two-drug treatment	GoR/LoE
CHEP	≥60 years	BB not recommended	A	Not specified	-
Domus	>80 years	Thiazide	2B	Th+ ACE-I	2B
ESH/ESC	Frail elderly	Decision based on monitoring clinical effect	IC	Not specified	-
	>80 years	Continuation of well-tolerated treatment	IlaC		
	elderly	All hypertensive agents recommended	IA		
	Elderly+ isolated hypertension	Diuretics or CCB preferred	IA		

GoR= Grade of recommendation; LoE= level of evidence; for meaning of GoR/LoE see section 3.1.2. of the systematic literature review; Th= Thiazide; BB= beta-blocker; ACE-I= ACE-inhibitor; CCB= Calcium channel blocker.



6.3.1.2. Que disent les études ?

6.3.1.2.1. Une personne âgée de 60 à 79 ans

Treatment versus no treatment in patients $\geq 60y$ at SBP thresholds ≥ 160 mmHg

SHEP 1991, Syst-Eur 1997 (Staessen 1997) (from JNC-8 2014 (James 2014))

Treatment versus no treatment at SBP thresholds ≥ 160 and DBP thresholds ≥ 90 mmHg in $\geq 60y$

EWPHE 1985 (from JNC-8 2014 (James 2014))

Chez les patients ≥ 60 ans avec hypertension systolique isolée ≥ 160 mmHg, le traitement par nitrendipine (+/- autres médicaments additionnels) diminue le risque de tous les critères d'évaluation cardiaques (critères fatals et non-fatals combinés), mais n'a pas entraîné de différence statistiquement significative du risque d'IM non-fatal, d'IM fatal et de mortalité coronarienne quand ces critères sont considérés séparément. Il est possible que la différence entre les traitements reflète la différence de résultats entre les deux études.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

Pour les patients âgés de ≥ 60 ans avec hypertension systolique isolée ≥ 160 mmHg, le traitement par chlortalidone diminue le risque d'insuffisance cardiaque (fatal et non-fatal combinées) mais le traitement par nitrendipine (+/- autres médicaments additionnels) n'a pas d'effet statistiquement significatif sur le risque. Il est possible que la différence entre les traitements reflète la différence de résultats entre les deux études.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

IECA + antagoniste du calcium versus IECA + diurétiques

ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension in the elderly ≥ 65

Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH)

ACE-inhibitor + calcium channel blocker versus ACE-inhibitor + diuretic for hypertension in the elderly ≥ 70

Bibliography: Jamerson 2008 (ACCOMPLISH)

Dans ce RCT, 11.506 patients hypertendus de plus de 55 ans, avec un risque cardiovasculaire relativement élevé, ont été randomisés soit pour un traitement par IECA + antagoniste du calcium, soit par IECA plus diurétique (hydrochlorothiazide) et suivis pendant 36 mois. Il y avait deux analyses de sous-groupes chez les personnes âgées, une dans les participants de plus de 65 ans, une dans les participants de plus de 70 ans. Comme il s'agit d'une analyse de sous-groupes provenant d'une seule étude, la confiance du groupe bibliographique en ces résultats est limitée.

Chez des personnes âgées (>60 ans) atteintes d'hypertension, le traitement par IECA plus antagoniste du calcium, comparé à un IECA plus diurétique, montre une diminution statistiquement significative d'un critère d'évaluation composite d'événements cardiovasculaires et de mortalité cardiovasculaire.

GRADE: VERY LOW quality of evidence



Sartans + antagonistes du calcium versus sartans + diurétiques

Angiotensin receptor blocker plus calcium channel blocker versus angiotensin receptor blocker plus diuretic in elderly patients

Bibliography: Ogihara 2014, Saruta 2015

Ce RCT en protocole ouvert (Ogihara 2014) chez 5.141 personnes âgées japonaises atteintes d'hypertension et avec un haut risque cardiovasculaire, a comparé un traitement par sartan + antagoniste du calcium avec un traitement par sartan + diurétique. La durée du suivi allait de 3 ans à 4,5 ans. Une seconde publication (Saruta 2015) évalue les critères de sécurité chez ces patients.

Chez des patients âgés hypertendus, le traitement par sartan plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par sartan plus diurétique ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité et des événements cardiovasculaires.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients âgés hypertendus, le traitement par sartan plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par sartan plus diurétique ne montre pas de différence statistiquement significative de la mortalité cardiovasculaire, des AVC non-fatals et des infarctus du myocarde non-fatals.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Chez des patients âgés hypertendus avec un traitement par sartan plus antagoniste du calcium, comparé aux patients avec un traitement par sartan plus diurétique, il y avait significativement moins d'effets indésirables graves, d'arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables graves et d'hyperuricémie.

GRADE: LOW quality of evidence

Chez des patients âgés hypertendus avec un traitement par sartan plus antagoniste du calcium, comparé à un traitement par sartan plus diurétique, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les taux de malignité, arythmie, mort de cause inconnue ou dysfonction rénale.

GRADE: LOW quality of evidence

Une analyse en sous-groupes de ce RCT (Ogihara 2015) a évalué les résultats chez les patients âgés de <75 et de ≥75 ans. Dans cette analyse, il y avait une diminution statistiquement significative des événements cardiovasculaires dans le groupe des ≥75 ans, mais pas dans le groupe des <75 ans, quand un traitement par sartan + antagoniste du calcium est comparé à un traitement par sartan + diurétique.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Haute dose de sartans versus sartans + antagonistes du calcium

Higher dose angiotensin receptor blocker versus angiotensin receptor blocker plus calcium channel blocker in elderly hypertension patients

Bibliography: Ogawa 2012 (OSCAR)

Dans ce RCT en protocole ouvert, 1.217 patients âgés (65-84 ans) japonais atteints d'hypertension, avec un haut risque cardiovasculaire, et dont la pression artérielle n'était pas contrôlée avec uniquement un sartan (olmesartan 20 mg/jour), ont été randomisés dans un groupe avec traitement par une haute dose de sartan (40 mg/jour) ou dans un groupe avec la même dose de sartan (20 mg/jour) mais avec ajout d'un antagoniste du calcium. La durée du suivi était de 3 ans.



Il y a de sérieuses limites méthodologiques qui pourraient induire des biais (pas de mise en aveugle, pas d'analyse en intention de traiter, respect peu clair du secret d'attribution). La confiance du groupe bibliographique dans ces résultats est donc sévèrement limitée.

Chez des patients âgés hypertendus, le traitement par haute dose de sartan, comparé à un traitement avec une dose standard plus antagoniste du calcium ne montre pas de différence statistiquement significative des événements cardiovasculaires, maladies cérébrovasculaires, maladies coronariennes, insuffisances cardiaques, détériorations de la fonction rénale, décès non-cardiovasculaires ou effets indésirables graves.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.3.1.2.2. Chez une personne âgée de 80 ans et plus

L'étude du groupe bibliographique n'apporte pas de réponses spécifiques à la question posée.

6.3.2. Avis de l'expert (Boland 2015)

Hypertension chez les personnes âgées : Choix des médicaments	
En cas de non atteinte des valeurs cibles déterminées pour un patient avec un traitement, quel est le meilleur choix de stratégie thérapeutique (efficacité, sécurité) pour l'ajout d'autres antihypertenseurs chez	
1. une personne âgée de 60 à 79 ans ?	
<p>Meilleurs choix</p> <ul style="list-style-type: none"> • thiazide + IECA • bêta-bloquant + IECA <p>à adapter en fonction de la <u>co-morbidité</u></p>	
6.b.2. une personne âgée de 80 ans et plus ?	
<p>Meilleurs choix</p> <ul style="list-style-type: none"> • thiazide + IECA • bêta-bloquant + IECA <p>à adapter en fonction de la <u>multi-morbidité</u></p>	

Stratégie médicamenteuse chez les personnes âgées hypertendues		
Opinion gériatrique, résumé		
	Bonne forme physique	Fragilité
Premiers choix	Diurétique (thiazide) Antagoniste du calcium (dihydropyridine) IECA Bêta-bloquant	!hyponatriémie ! œdèmes - hypotension ! hyperkaliémie ...
Bi-thérapie	N'importe laquelle En fonction de la co-morbidité	Départ lent, application lente !! œdèmes - hypotension Déprescription ?



6.3.3. Conclusion du jury

60-80 ans

Il n'existe pas de traitement préférentiel évident pour l'ajout d'autres antihypertenseurs pour le traitement de l'hypertension chez les personnes âgées de 60 à 80 ans. La plupart des classes médicamenteuses ont été montrées efficaces dans la réduction de la morbidité cardiovasculaire. Le meilleur choix de stratégie thérapeutique pour l'ajout d'autres antihypertenseurs dépendra également principalement de la comorbidité.

(Avis d'expert, forte recommandation)

> 80 ans

Il n'existe pas de traitement préférentiel évident pour l'ajout d'autres antihypertenseurs pour le traitement de l'hypertension chez les personnes âgées de plus de 80 ans. Les guides de pratique clinique et avis d'experts conseillent l'ajout d'un diurétique (thiazide), un antagoniste du calcium, un bêta-bloquant ou un IECA/sartan, déterminé par la tolérance et les effets indésirables et la comorbidité de la personne âgée.

(Avis d'expert, forte recommandation)

Dans cette catégorie d'âge, il est d'autant plus important d'éviter les effets indésirables. Par conséquent le jury recommande de commencer par une faible dose, d'augmenter progressivement et ensuite d'arrêter à nouveau si aucun effet mesuré ne peut être constaté. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

Moins de pilules il faut prendre, plus la compliance thérapeutique est efficace, surtout chez une personne âgée polymédiquée. Le jury renvoie à la réponse à la question 5.

(Avis d'expert, forte recommandation)



7. Observance du traitement et aspects interdisciplinaires

Quelles sont les mesures efficaces (et efficaces) pour améliorer l'observance d'un traitement antihypertenseur ?

Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'observance du traitement ?

Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'état de santé du patient hypertendu, en termes de contrôle tensionnel et/ou de morbi-mortalité (et à quel coût) ?

7.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Observance (guides de pratique clinique) :

Quatre guides de pratique clinique font mention de stratégies pour améliorer l'observance du patient. Trois guides de pratique clinique font des recommandations formelles alors que NVDPA CV risk 2012 décrit la littérature trouvée à ce sujet sans faire de recommandation.

Tous commentent la simplification des régimes de dosage (par exemple par la combinaison de pilules), même si l'évidence appuyant les stratégies pour accroître l'observance est peu concluante. Pour cette raison, NICE recommande cette approche seulement pour surmonter les problèmes pratiques en cas d'identification d'un besoin spécifique.

7.2. Avis de l'expert (Burnier 2015)

7.2.1. Commentaire général sur la recherche bibliographique

Pour ce qui concerne l'observance thérapeutique, les auteurs ont fondé leurs commentaires sur les recommandations canadiennes, britanniques et européennes en ajoutant les commentaires de la NVDPA (National Vascular Disease prevention Alliance) australienne de 2012. On peut regretter que le rapport ne reprenne que les commentaires succincts des ces guides de pratique sans ajouter une analyse plus critique de la littérature actuelle. Il faut noter que pendant de nombreuses années, il n'était fait absolument aucune mention de la problématique de l'observance thérapeutique dans les recommandations pratiques pour la prise en charge de l'hypertension artérielle et que ce n'est que depuis quelques années que le thème est traité brièvement.



De manière générale, le thème de l'observance thérapeutique est pénalisé, d'une part par le peu d'intérêt qu'il suscite chez les chercheurs, et d'autre part par le manque de moyens pour obtenir des mesures précises de l'observance non seulement en pratique clinique mais aussi dans les essais thérapeutiques et finalement par l'absence de grandes études prospectives et randomisées sur la thématique liée surtout au manque de financement public ou privé. Pour ces raisons, le domaine de l'observance thérapeutique reste sous-étudié et sous-diagnostiqué malgré son rôle déterminant dans l'optimisation de la prévention des maladies cardiovasculaires par le traitement de l'hypertension artérielle ou de la dyslipidémie.

7.2.2. Quelles sont les mesures efficaces (et efficaces) pour améliorer l'observance d'un traitement antihypertenseur ?

L'observance thérapeutique est un phénomène complexe qui ne dépend pas uniquement du patient mais également du médecin, de son entourage, des médicaments, de sa pathologie, des maladies concomitantes et des autres partenaires de soins (infirmiers, pharmaciens...). On ne peut donc pas espérer qu'une seule mesure soit efficace dans tous les cas et il faut en général combiner plusieurs approches en fonction du patient ce qui complique l'évaluation des procédures et des recommandations.

En outre, il est important de relever que l'observance thérapeutique est un phénomène dynamique chez l'individu qui peut être adhérent pendant une certaine période et non-adhérent pendant la période suivante. Il est donc très difficile de mesurer l'observance thérapeutique de manière fiable sur le long-terme (Blaschke 2012) et seules quelques méthodes coûteuses permettent d'obtenir des données pertinentes et fiables sur l'observance des patients comme par exemple le monitoring électronique de l'observance (Blaschke 2012).

De manière générale, la prise en charge des problèmes d'observance thérapeutique se déroule en 3 phases: a) la détection, b) la prévention et c) le maintien et l'amélioration.

7.2.2.1. La détection

La détection des problèmes d'observance passe par la reconnaissance des patients à risque de mauvaise adhésion. Les facteurs associés à un haut risque de mauvaise observance sont indiqués dans le tableau 37 :



Tableau 37. Facteurs associés à un haut risque de mauvaise adhésion

<ul style="list-style-type: none">• L'âge et le sexe (les jeunes hommes sont plus à risque)• Les patients âgés avec des troubles cognitifs• Les croyances personnelles et familiales• L'absence de symptôme d'hypertension• La non-compréhension des bénéfices du traitement• Un statut socio-économique bas• Le coût des traitements ou la participation au coût des traitements• La sévérité de la maladie• Le nombre de médicaments et la complexité du traitement• La tolérance des traitements (effets indésirables aigus et chroniques)• L'efficacité du traitement sur le contrôle de la pression artérielle• Le support familial• La relation médecin-malade• Un état dépression ou d'autres co-morbidités

La détection se fera donc :

- en identifiant les patients à risque,
- en se focalisant sur les patients dont les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints,
- en monitorant le traitement quand cela est possible (dosages médicamenteux, suivi électronique...),
- mais surtout en parlant régulièrement de l'observance thérapeutique avec les patients.

7.2.2.2. La prévention

La prévention se fait :

- en donnant des objectifs précis au patient,
- en lui donnant des instructions précises sur la manière de gérer ses médicaments
- en simplifiant les traitements au maximum
- en adaptant le traitement en cas d'effet secondaire
- en promouvant la collaboration avec le patient

Plusieurs méta-analyses ont montré que l'utilisation des combinaisons fixes permet de simplifier le traitement et d'augmenter l'observance et la persistance au traitement antihypertenseur (Burnier 2009, Gupta 2010). Chez les patients à haut risque, des consultations médicales plus rapprochées permettent de mieux soutenir l'observance.

Du côté médical, l'utilisation d'un protocole de traitement bien défini et systématique augmente l'observance et améliore le contrôle de la pression avec une taille de l'effet de 55% et une amélioration de la pression artérielle de 6/4 mmHg (Glynn 2010).

Pour ce qui concerne la collaboration du patient, la mesure de la pression à domicile semble avoir un effet négligeable et non significatif (Glynn 2010). Paradoxalement, il semble en aller de même pour les stratégies basées sur l'éducation des patients et des médecins.



7.2.2.3. Le maintien et l'amélioration de l'observance thérapeutique

Pour maintenir et améliorer l'observance thérapeutique, il est important de superviser le traitement, de maintenir le traitement aussi simple que possible, de coupler la prise des médicaments avec une activité quotidienne, de donner un feedback positive aux patients, d'impliquer des membres de la famille ou un partenaire et d'utiliser des aides à l'observance comme les semainiers.

En résumé, les points essentiels sont:

- la détection des patients à risque,
- l'utilisation d'un protocole de traitement standardisé par les médecins
- et la simplification des traitements en utilisant des combinaisons thérapeutiques.

7.2.3. Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'observance du traitement ?

Parmi les différentes stratégies évaluées pour améliorer l'adhésion thérapeutique et le contrôle de la pression artérielle dans la méta-analyse Cochrane la plus récente (Glynn 2010), la collaboration avec d'autres partenaires de santé s'avère être l'approche la plus efficace avec une taille de l'effet de l'ordre de 70%. Dans ce contexte, la collaboration avec les pharmaciens, très prisée en Amérique du Nord, semble être la plus efficace. Une méta-analyse récente basée sur 39 études randomisées et contrôlées incluant 14.224 patients a montré que l'intervention d'un pharmacien permet de diminuer la pression artérielle systolique de 7,6 mmHg et la diastolique de 3,9 mmHg (Santschi 2014). Les bénéfices de l'intervention du pharmacien étaient obtenus aussi bien chez les patients diabétiques que non-diabétiques et étaient indépendants des interventions infirmières. L'effet était le plus important si l'intervention était réalisée par le pharmacien lui-même et au moins une fois par mois. Dans une autre méta-analyse, les mêmes auteurs ont montré les bénéfices de la collaboration médecin/pharmacien dans la prise en charge du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (Santschi 2012). Dans ce cas également, une amélioration du contrôle de la pression artérielle a été observé (Santschi 2012).

Dans ces études, l'intervention du pharmacien concernait surtout la gestion des médicaments, l'éducation du patient, le retour d'information aux médecins, la mesure des facteurs de risque cardiovasculaire et l'utilisation de systèmes de rappel (semainier, SMS, téléphone ...).

L'impact de ces interventions sur l'observance au traitement n'a souvent pas été évalué mais une méta-analyse très récente suggère un faible effet positif sur l'observance thérapeutique de l'intervention des pharmaciens. Ce bénéfice a été rapporté uniquement dans 5 études (Nieuwlaat 2014).

Chez la personne âgée, des études ont démontré que l'approche intégrée multidisciplinaire permet de réduire les hospitalisations ainsi que la durée de celles-ci. (Bernabei 1998)

En conclusion, à ce jour nous avons de bonnes preuves que la collaboration interdisciplinaire, en particulier avec les pharmaciens et dans une moindre mesure avec le personnel infirmier améliore le contrôle de la pression artérielle, mais nous avons peu preuve robuste que cela soit médiée par une amélioration de l'observance thérapeutique car cette dernière n'est souvent pas mesurée.



7.2.4. Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'état de santé du patient hypertendu, en termes de contrôle tensionnel et/ou de morbi-mortalité (et à quel coût) ?

Les méta-analyses citées ci-dessus ont clairement démontré qu'une collaboration interdisciplinaire améliore le contrôle tensionnel chez les patients hypertendus diabétiques ou non-diabétiques (Santschi 2014, Santschi 2012). Pour ce qui concerne la morbi-mortalité, il existe très peu de données concernant l'impact d'une collaboration médecin/pharmacien. Les seules données pertinentes concernent les hospitalisations pour insuffisance cardiaque. En effet, une revue récente de la littérature a montré que la collaboration médecin/pharmacien diminue significativement le risque d'hospitalisation de toute cause (-29%) et liée à l'insuffisance cardiaque en particulier (-31%). Une diminution non-significative de la mortalité a été observée dans cette analyse (-16%). Cette analyse concernant environ 2.000 patients enrôlés dans 11-12 études.

A ce jour, il n'y a que peu d'études ayant évalué le rapport coût/efficacité de l'approche interdisciplinaire impliquant des médecins, des pharmacien(ne)s ou des infirmier(e)s. Pour cette raison, le rapport coût/bénéfice de cette approche peut être remis en question. Toutefois, le rapport coût/efficacité dépend essentiellement du coût des complications évitées. Une analyse de 23 études orientées sur des interventions visant à améliorer l'observance thérapeutique a montré que l'auto-mesure de la pression artérielle, l'utilisation de matériel éducatif et de systèmes de rappel engendrent une augmentation des coûts de santé de 17.520 \$ et une augmentation du rapport coût/efficacité de 4.984 \$ par QUALY. La prise en charge multidisciplinaire augmente les coûts de santé totaux de 17.896 \$ et engendre une augmentation du rapport coût/efficacité de 6.358 \$ comparée à la première intervention. De ces chiffres, les auteurs concluent que les deux approches sont coût-efficaces et devraient être considérées avant toute autre intervention.

A ce stade il est important de relever que la majorité des études qui ont évalué l'impact d'une approche interdisciplinaire dans la prise des patients hypertendus étaient de relativement courte durée. En outre, l'observance n'a été que rarement mesurée de manière précise et fiable si bien que les données restent discutées à ce jour. Dans un tel contexte, toute analyse de coût peut paraître illusoire.

7.3. Conclusion du jury

Quelles sont les mesures efficaces (et efficientes) pour améliorer l'observance d'un traitement antihypertenseur ?

L'observance est une donnée multifactorielle. Une seule approche ne peut pas être efficace dans tous les cas et généralement plusieurs approches doivent être combinées en fonction du patient. En outre, l'inobservance thérapeutique est sous-estimée et souvent confondue avec la résistance thérapeutique et n'est donc pas abordée.

Le choix du traitement est déterminant pour l'observance : si les effets indésirables de la médication sont plus nombreux que les avantages pour le patient, il aura tendance à développer une inobservance thérapeutique.

Une réévaluation régulière et planifiée associée à un plan par étapes défini au préalable constitue une approche efficace.



Une simplification du schéma de médication est recommandée dans toutes les guides de pratique clinique.

Les patients doivent être bien informés par tous les acteurs concernés sur leur affection, leur traitement et l'importance de leur thérapie.

En outre, il existe différentes méthodes ou moyens pour améliorer l'observance du patient, la méthode la plus appropriée dépendant de la préférence et de l'acceptation du patient.

(Avis d'expert, forte recommandation)

Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'observance du traitement ?

Il y a des indications selon lesquelles une collaboration interdisciplinaire améliore l'observance, tant sur le plan de l'approche médicamenteuse que non médicamenteuse. Les acteurs concernés sont surtout le médecin (généraliste), le pharmacien, le praticien de l'art infirmier, le diététicien, le psychologue, etc. outre le patient lui-même et ses aidants proches. *(Avis d'expert)*

Une collaboration interdisciplinaire améliore-t-elle l'état de santé du patient hypertendu, en termes de contrôle tensionnel et/ou de morbi-mortalité (et à quel coût) ?

Il y a des indications selon lesquelles une collaboration interdisciplinaire de longue durée a un effet favorable sur le contrôle de la pression artérielle et de la morbidité.

Faute d'études sur l'observance basées sur des éléments probants, le jury n'est pas en mesure de se prononcer sur le rapport coût-efficacité de la collaboration interdisciplinaire.



Conclusion générale

Le jury formule les conclusions générales suivantes :

- L'hypertension artérielle n'est pas à considérer comme une maladie « en soi » mais comme un facteur de risque démontré pour de nombreuses maladies. Les prises en charge des atteintes d'organes cibles (target organ damage) génèrent un coût important pour la Sécurité Sociale. C'est donc au niveau de la prévention de ces pathologies et de leurs évolutions que nous pouvons espérer un bénéfice non seulement sur le plan médical mais également sur le plan de l'économie de la santé.
- Cette notion confirme la pertinence du champ d'investigation de cette réunion de consensus : l'HTA primaire. C'est à ce niveau que notre vigilance thérapeutique doit s'exercer sans retard. Notre travail de synthèse s'est donc concentré à définir les lignes directrices de prise en charge des HTA confirmées dans les groupes de patients de profil différent (avec comorbidité, sans comorbidités, en fonction de l'âge bien que cette répartition soit difficile à cibler suite à l'hétérogénéité des profils dans une même tranche d'âge).
- L'accent mis sur la prévention, nous a permis de réfléchir aux prises en charge non médicamenteuses sur base des informations qui ont été fournies au jury par le groupe de lecture de la littérature et par les experts concernés. Il ne faut donc pas réduire le titre de cette réunion de consensus (« L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle ») à une approche uniquement médicamenteuse de l'HTA. Dans la notion d'usage rationnel, nous pouvons retenir également le projet d'une prise en charge permettant de différer le début de la prise en charge médicamenteuse.
- Les adaptations du style de vie comme la perte de poids en cas de surpoids, la pratique d'une activité physique suffisante, le sevrage tabagique, la limitation en sel et une consommation plus importante de fruits et légumes sont donc d'une importance capitale tant pour la prévention que pour le traitement de l'hypertension. Le jury estime que cette adaptation du style de vie peut permettre d'éviter ou de retarder l'approche médicamenteuse de l'hypertension et, dans le cas d'une hypertension à traiter au moyen d'une médication, de diminuer le nombre et la dose de médication.
- Tant l'approche individuelle que sociale de ce problème d'adaptation du style de vie sont alors absolument nécessaires. Le jury souhaite que les autorités compétentes accordent une attention maximale à cette question. (« Politique multi-facettes »)
- L'approche coûts-bénéfices du traitement antihypertenseur dans le contexte de l'économie de la santé est dépendante de plusieurs facteurs : tout-d'abord, l'HTA n'est pas le seul facteur de risque des complications qu'elle participe à entraîner. Pensons au tabac par exemple. Il a également été tenu compte des comorbidités : association avec le diabète, l'insuffisance rénale chronique, les maladies coronariennes, l'insuffisance cardiaque, l'âge, ... Le coût des médicaments est un paramètre dont il faut tenir compte également. C'est ainsi que dans les HTA n'ayant pas un critère d'urgence (comme PAS ≥ 180 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg, atteinte d'un organe cible ou facteurs de risque cardiovasculaires), les approches de base permettant de post-poser le traitement médicamenteux ont une valeur médicale et économique non négligeable : diététique, activité physique régulière, ... Bref, tout ce qui est en rapport avec une hygiène de vie équilibrée. Dans cet esprit, nous pourrions dire que l'éducation à la santé rime avec économie de la santé, tout un programme pour la médecine de première ligne. L'économie à la



santé a également à gagner grâce à l'efficacité du traitement médicamenteux, efficacité facilement renforcée par le contrôle de la prise correcte du traitement médical et par la mise en place d'une collaboration pluridisciplinaire bien concertée en première ligne. Cette stratégie est payante et n'est pas chère à pratiquer.

- Dans le cadre du traitement médicamenteux, quand celui-ci devient incontournable, la connaissance des conditions de remboursement et du coût des différentes familles thérapeutiques a son importance mais doit tenir compte du bénéfice du traitement sur la prévention des complications et donc, finalement sur le bien-être du patient de même que sur l'avantage économique apporté par une moindre fréquence de complications. L'équation n'est donc pas simple.
- La classe de prix et les modalités de remboursement de ces médicaments ont également fortement changé ces dernières années.
- Quelle que soit leur classe, tous les médicaments se trouvent au chapitre 1 et donc sans accord du médecin conseil nécessaire. Le choix thérapeutique du médecin prescripteur pour le traitement le plus efficace en fonction de la pathologie et de l'âge du patient (voir les conclusions du consensus) reste donc libre. Seul l'olmésartan et ses combinaisons restent au chapitre IV avec accord du médecin conseil nécessaire vu le coût restant très élevé de ces spécialités. Ceci est une décision de la commission de remboursement des médicaments (CRM).
- L'observance est un élément clé du traitement de l'hypertension, des études et des outils pour l'évaluer et l'augmenter sont utiles. Le nombre de personnes traitées peut entraîner de grands bénéfices au niveau santé et coût public pour toute amélioration de la prise en charge/de la compliance.

En outre, le jury estime que, dans les données fournies de l'étude de la littérature et par les experts, il manque un certain nombre d'éléments comme :

- L'absence de guides de pratique clinique - sauf pour les + de 80 ans - sur les modalités d'un(e) éventuel(le) arrêt/diminution des antihypertenseurs.
- Les différences entre les classes pour toutes les médications n'ont pas été évoquées.
- Les bêta-bloquants sont sous-valorisés, ce qui fait que seul un examen de l'effet de la classe a été réalisé.
- Les NNT, NNH ne se retrouvent nulle part et la disponibilité de ces données permettrait au jury (et au praticien) de prendre beaucoup plus facilement la bonne décision thérapeutique. Le jury renvoie à cet effet à sa remarque sur l'interprétation des résultats de l'étude SPRINT : « Dans l'article publié par The SPRINT Research Group, 9.361 patients non diabétiques présentant un risque cardiovasculaire accru ont été randomisés dans un groupe de traitement intensif (cible de pression artérielle systolique : <120 mmHg) ou dans un groupe de traitement standard (cible : <140 mmHg). Le jury souhaiterait formuler deux commentaires. Premièrement, en tant que cliniciens, nous avons besoin des résultats d'essais cliniques en termes de chiffres requis pour le traitement (NNT) / de chiffres requis pour nuire (NNH).

Le NNT (GraphPad software) pour le résultat composé primaire plaide pour le groupe de traitement intensif : 62 (95 % CI 38,8 à 152,6). Le traitement intensif était aussi à l'origine d'incidents indésirables graves : 220 patients en traitement intensif et 118 en traitement standard. Le NNH était de 46 (95 % CI 34 à 70).



Deuxièmement, l'essai a été arrêté prématurément (après 3,26 ans au lieu de 5 ans (moyenne prévue)). Même avec 562 événements primaires, cela pourrait générer une surestimation des bénéfices. En revanche, un traitement antihypertenseur chez ce type de patients doit être suivi à vie et, à l'heure actuelle, nous ignorons si le taux d'incidents défavorables pourrait augmenter en cas d'exposition plus longue aux médicaments. »

En ce qui concerne les méthodes de mesure de la pression artérielle et les valeurs de la pression artérielle, le jury émet les considérations suivantes :

- Dans la plupart des études, les mesures ne sont pas réalisées au moyen de la mesure de la pression artérielle sur 24 heures (Ambulatory blood pressure measurement (ABPM)) et les valeurs de seuil et les valeurs cibles utilisées s'appliquent donc uniquement aux méthodes de mesure classiques.
- La mesure de la pression au moyen du monitoring ambulatoire sur 24 heures est sans conteste utile dans certains cas, mais ses indications optimales restent à déterminer.



Bibliographie

Guides de pratique sélectionnés

Abréviation	Guide de pratique
CHEP Hypertension 2015 (Daskalopoulou 2015)	The 2015 Canadian Hypertension Education Program Recommendations for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension
Domus Medica Hypertension 2009 (De Cort 2009) and update 2013 (Philips 2013)	Domus Medica - Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Hypertensie (herziening) 2009 en opvolgrapport 2013
ESH/ESC Hypertension 2013 (Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of H 2013)	ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension - 2013
JNC-8 Hypertension 2014 (James 2014)	2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults - Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)
NICE Hypertension 2011 (NICE 2011)	NICE - The clinical management of primary hypertension in adults 2011 and Evidence update 2013
NVDPA CV risk 2012 (Alliance NVDP 2012)	National Vascular Disease Prevention Alliance. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012.

Les recommandations des guides de pratique suivants sont citées car certains de ceux-ci ont été initialement sélectionnés :

Abréviation	Guide de pratique
Domus Medica Heart failure 2011 (Van Royen 2011)	Domus Medica – Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronisch hartfalen - 2011



Domus Medica – CNI 2012 (Van Pottelbergh 2012)	Domus Medica – Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie - 2012
NICE CKD 2014 (National Institute for Health and Care Excellence 2014)	NICE - Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care

Références

(ACCF/AHA 2011) ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Aronow et al. *Circulation* 2011 May 31;123 (21): 2434-506

(ALLHAT 2002) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *Jama* 2002;288:2998-3007.

(Alliance NVDP 2012) Alliance NVDP. Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. 2012. 2012.

(Ambrosius 2014) Ambrosius WT, Sink KM, Foy CG, et al. The design and rationale of a multicenter clinical trial comparing two strategies for control of systolic blood pressure: The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT). *Clinical Trials*. 2014;11:532-546.

(Appel 1997) Appel L, Moore T, Obarzanek E, et al. : A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997 ; 336 ; 16 ; 1117-1124.

(Arguedas 2013) Arguedas Jose A, Leiva V, Wright James M. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.

(Arima 2006) Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *Journal of hypertension* 2006;24:1201-8.

(Asayama 2012) Asayama K, Ohkubo T, Metoki H, Obara T, Inoue R, Kikuya M, et al. Cardiovascular outcomes in the first trial of antihypertensive therapy guided by self-measured home blood pressure. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012;35:1102-10.

(Bakris 2004) Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErampil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44:637-42.

(Bangalore 2011) Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799-810, 9 p following 810.

(Bangalore 2014) Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ, Messerli FH. 2014 Eighth Joint National Committee panel recommendation for blood pressure targets revisited: results from the INVEST study. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:784-93.



(Barengo 2013) Barengo NC, Antikainen R, Kastarinen M, Laatikainen T, Tuomilehto J. The effects of control of systolic and diastolic hypertension on cardiovascular and all-cause mortality in a community-based population cohort. *Journal of human hypertension* 2013;27:693-7.

(Beckett 2008) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *The New England journal of medicine* 2008;358:1887-98.

(Beckett 2014) Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *Journal of hypertension* 2014;32:1478-87; discussion 87.

(Bejan-Angoulvant 2010) Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, Schron EB, Lindholm LH, Fagard R, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of hypertension* 2010;28:1366-72.

(Benavente 2013) Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507-15.

(Benetos 2014) Treatment With Multiple Blood Pressure Medications, Achieved Blood Pressure, and Mortality in Older Nursing Home Residents : the PARTAGE Study. Benetos et al. *JAMA Intern Med*. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8012. Published online February 16, 2015.

(Benetos 2015) Polypharmacy in the Aging Patient Management of Hypertension in Octogenarians. Benetos et al. *JAMA*. 2015; 314 (2):170-180

(Berglund 1981) Berglund G, Andersson O. beta-blockers or diuretics in hypertension? A six year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet* 1981;1:744-7.

(Berl 2003) Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Annals of internal medicine* 2003;138:542-9.

(Bernabei 1998) Bernabei R. Randomized trial of impact of model of integrated care and case management for older people living in the community. *BMJ*. 1998;316:1348–1351

(Binia 2015) Binia A, Jaeger J, Hu Y, et al. : Daily potassium intake and sodium-to-potassium ratio in the reduction of blood pressure : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2015 ; 33 ; 8; 1509-1520.

(Blaschke 2012) Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. et al Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annual Rev Pharmacol Toxicol* 2012. 52: 275-301

(Blom 2013) Blom JW, de Ruijter W, Witteman JC, Assendelft WJ, Breteler MM, Hofman A, et al. Changing prediction of mortality by systolic blood pressure with increasing age: the Rotterdam study. *Age (Dordrecht, Netherlands)* 2013;35:431-8.

(Blumenthal 2010) Blumenthal J, Babyak M, Hinderliter A, et al. : Effects of the DASH diet alone and in combination with exercise and weight loss on blood pressure and cardiovascular biomarkers in men and women with high blood pressure. *The ENCORE Study*. *Arch Intern Med* 2010 ; 170 (2) ; 126-135.

(Boland 2015) Boland B. L'usage rationnel des médicaments en cas d'hypertension artérielle (HTA). Stratégie de choix pour les personnes âgées. Réunion de consensus INAMI 5 novembre 2015.

(Borhani 1996) Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *Jama* 1996;276:785-91.



(BPLTTC 2008) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2008;336:1121-3.

(Brguljan 2014) Brguljan Hitij J, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu YP, Asayama K, Wei FF, Björklund-Bodegård K, Gu YM, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Filipovský J, Imai Y, Wang JG, O'Brien E, Staessen JA, on behalf of the Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcome (IDACO) Investigators. Risk stratification by ambulatory blood pressure monitoring across JNC classes of conventional blood pressure. *Am J Hypertens*. 2014;27:956–965.

(Burnier 2009) Burnier M, Brown RE, Ong SH, Keskinaslan A, Khan ZM. Issues in BP control and the potential role of single-pill combination therapies. *Int J Clin Pract* 2009; 63:790-798

(Burnier 2015) Burnier M. Observance du traitement et aspects interdisciplinaires. Réunion de consensus INAMI 5 novembre 2015.

(Busse 2015) Busse R et al. Arzneimittelversorgung in der Gesetzlichen Krankenversicherung und 15 anderen europäischen Gesundheitssystemen; ein systematischer Vergleich. Technische Universität Berlin 2015.

(Butler 2011) Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, et al. Systolic blood pressure and incident heart failure in the elderly. The Cardiovascular Health Study and the Health, Ageing and Body Composition Study. *Heart* 2011;97:1304-11.

(Chevalier 2006) Chevalier P, Van Driel M. De valkuilen van subgroupanalyses. *Minerva* 2006;5:154.

(Chevalier 2009a) Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009 8(4); 56 – 5

(Chevalier 2009b) Chevalier P. Relevantie van wetenschappelijke gegevens voor de klinische praktijk. *Minerva* 2009;8(2):24.

(Chevalier 2010) Chevalier P. subgroupanalyses (update). *Minerva* 2010;9:108.

(Chiang 2014) Chiang HP, Lee JJ, Chiu YW, Tsai JC, Hung CC, Hwang SJ, et al. Systolic blood pressure and outcomes in stage 3-4 chronic kidney disease patients: evidence from a Taiwanese cohort. *American journal of hypertension* 2014;27:1396-407.

(Coca 2008) Coca A, Messerli FH, Benetos A, Zhou Q, Champion A, Cooper-DeHoff RM, et al. Predicting stroke risk in hypertensive patients with coronary artery disease: a report from the INVEST. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008;39:343-8.

(Collaborative AOAftA, Research Group 2002) Collaborative AOAftA, 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* 2002;288:2981-97.

(Coope 1986) Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *British medical journal* 1986;293:1145-51.

(Cooper-DeHoff 2010) Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *Jama* 2010;304:61-8.



(Cornelissen 2005) Cornelissen V and Fagard R. : Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005 ; 46 ; 667-675.

(Curb 1996) Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Jama* 1996;276:1886-92.

(Cushman 2010) Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Jr., Grimm RH, Jr., Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine* 2010;362:1575-85.

(Dahlof 1991) Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.

(Dahlof 2002) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

(Dahlof 2005) Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.

(Daskalopoulou 2015) Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, et al. The 2015 canadian hypertension education program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *The Canadian journal of cardiology* 2015;31:549-68.

(De Cort 2009) De Cort P, Christiaens T, Philips H, Goossens M, Van Royen P. *Domus Medica - Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering - Hypertensie (herziening)* 2009. 2009.

(Denardo 2010) Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-Dehoff RM, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *The American journal of medicine* 2010;123:719-26.

(Elmer 1995) Elmer P, Grimm R, Laing B, et al. : Lifestyle intervention : results of the Treatment Of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Preventive Medicine* 1995 ; 24 ; 378-388.

(Emdin 2015) Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2015;313:603-15.

(Eriksson 1995) Eriksson S, Olofsson B-O, Wester P-O. Atenolol in Secondary Prevention after Stroke. *Cerebrovascular Diseases* 1995;5:21-5.

(Estacio 1998) Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *The New England journal of medicine* 1998;338:645-52.

(Estacio 2000) Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes care* 2000;23 Suppl 2:B54-64.

(Estacio 2006) Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *American journal of hypertension* 2006;19:1241-8.



(EWPHE 1985) European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE). An international trial of antihypertensive therapy in elderly patients. Objectives, protocol and organization. European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (EWPHE). Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie 1985;275:300-34.

(Fagard 1999) Fagard RH, Staessen JA. Treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: the Syst-Eur trial. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Clinical and experimental hypertension 1999;21:491-7.

(Feldstein 2014) Feldstein CA. Lowering blood pressure to prevent stroke recurrence: a systematic review of long-term randomized trials. Journal of the American Society of Hypertension : JASH 2014;8:503-13.

(Fink 2012) Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Greer NL, MacDonald R, Rossini D, et al. Chronic Kidney Disease Stages 1-3: Screening, Monitoring, and Treatment AHRQ Comparative Effectiveness Review No 37 [Internet]. 2012 [cited j; AHRQ Publication No. 11 (12)-EHC075EF. Available from: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

(Fox 2003) Fox KM, Investigators EUtOrocewPiscAd. 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). Lancet 2003;362:782-8.

(Fried 2013) Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. The New England journal of medicine 2013;369:1892-903.

(Glynn 2010) Glynn LG, Murohy AW, Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2010(3):CD005182

(Group PC 1995) Group PC. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. Chinese medical journal 1995;108:710-7.

(Group PC 2001) Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001;358:1033-41.

(Gupta 2010) Gupta, AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010; 55:339-407

(Gutiérrez-Misis 2013) Gutierrez-Misis A, Sanchez-Santos MT, Banegas JR, Zunzunegui MV, Sanchez-Martinez M, Castell MV, et al. Association between blood pressure and mortality in a Spanish cohort of persons aged 65 years or over: a dynamic model. Revista espanola de cardiologia (English ed) 2013;66:464-71.

(Hadaegh 2013) Hadaegh F, Mohebi R, Khalili D, Hasheminia M, Sheikholeslami F, Azizi F. High normal blood pressure is an independent risk factor for cardiovascular disease among middle-aged but not in elderly populations: 9-year results of a population-based study. Journal of human hypertension 2013;27:18-23.

(Hansson 1998) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998;351:1755-62.

(Hansson 1999) Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. Lancet 1999;354:1751-6.



(Hansson 2000) Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, 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. *Lancet* 2000;356:359-65.

(He 2013) He F and McGregor G. : Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Database of Systematic Reviews* 2013; issue 4. Art. No. : CD004937.DOI10.1002/14651858.CD004937.pub2.

(Howard 2015) Howard G, Banach M, Cushman M, Goff DC, Howard VJ, Lackland DT, et al. Is blood pressure control for stroke prevention the correct goal? The lost opportunity of preventing hypertension. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2015;46:1595-600.

(Huai 2013) Huai P, Xun H, Reilly KH, et al. : Physical activity and risk of hypertension : a meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension* 2013 ; 62 ; 1021-1026.

(Hung 2014) Hung KW, Blaine J, Faubel S. Dual therapy difficulties in angiotensin blockade for proteinuria: a teachable moment. *JAMA internal medicine* 2014;174:1429-30.

(Imai 2011) Imai E, Chan JC, Ito S, Yamasaki T, Kobayashi F, Haneda M, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011;54:2978-86.

(Intersalt Cooperative Research Group 1988) Intersalt Cooperative Research Group : Intersalt : an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988 ; 297 ; 319-328.

(IPPPSH 1985) Ippppsh collaborative group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group. *Journal of hypertension* 1985;3:379-92.

(Jamerson 2008) Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *The New England journal of medicine* 2008;359:2417-28.

(James 2014) James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama* 2014;311:507-20.

(JATOS 2005) Jatos Study Group. The Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS): protocol, patient characteristics, and blood pressure during the first 12 months. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2005;28:513-20.

(Jatos 2008) Jatos Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2008;31:2115-27.

(Jiang 2015) Jiang J, Liu M, Troy L, et al. : Concordance with DASH diet and blood pressure change : results from the Framingham Offspring Study (1991-2008). *J Hypertens* 2015; 33: 2223-2230.

(Julius 2004) Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.

(Kario 2014) Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Ishikawa Y, Mori Y, et al. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy: primary results of HONEST, a large-scale prospective, real-world observational study. *Hypertension* 2014;64:989-96.



- (Kasanuki 2009)** Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, Sumiyoshi T, Honda T, Haze K, et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs. non-angiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *European heart journal* 2009;30:1203-12.
- (Kjeldsen 2014)** Kjeldsen S, Feldman RD, Lisheng L, et al. Updated national and international hypertension guidelines: A review of current recommendations. *Drugs* 2014, 10.1007/s40265-014-0306-5
- (Kjeldsen 2015)** Kjeldsen S. Strategy of antihypertensive treatment. Réunion de consensus INAMI 5 novembre 2015.
- (Kostis 1997)** Kostis JB, Davis BR, Cutler J, Grimm RH, Jr., Berge KG, Cohen JD, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *Jama* 1997;278:212-6.
- (Kovesdy 2013)** Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, Ma JZ, Sim JJ, Cushman WC, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Annals of internal medicine* 2013;159:233-42.
- (Kovesdy 2014)** Kovesdy CP, Lu JL, Molnar MZ, Ma JZ, Canada RB, Streja E, et al. Observational modeling of strict vs conventional blood pressure control in patients with chronic kidney disease. *JAMA internal medicine* 2014;174:1442-9.
- (Krzesinski 2015)** Krzesinski JM. Approche non médicamenteuse de l'hypertension artérielle. Réunion de consensus INAMI 5 novembre 2015.
- (Lewis 2001)** Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2001;345:851-60.
- (Lindholm 2000)** Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Linjer E, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *Journal of hypertension* 2000;18:1671-5.
- (Lindholm 2002)** Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-10.
- (Lithell 2003)** Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Journal of hypertension* 2003;21:875-86.
- (Liu 2005)** Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *Journal of hypertension* 2005;23:2157-72.
- (Liu 2009)** Liu L, Wang Z, Gong L, Zhang Y, Thijs L, Staessen JA, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2009;32:1032-40.
- (Lohr 2015)** Lohr JW, Golzy M, Carter RL, Arora P. Elevated systolic blood pressure is associated with increased incidence of chronic kidney disease but not mortality in elderly veterans. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH* 2015;9:29-37.
- (Lv 2012)** Lv J, Perkovic V, Foote Celine V, Craig Maria E, Craig Jonathan C, Strippoli Giovanni FM. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.



- (Maddox 2010)** Maddox TM, Ross C, Tavel HM, Lyons EE, Tillquist M, Ho PM, et al. Blood pressure trajectories and associations with treatment intensification, medication adherence, and outcomes among newly diagnosed coronary artery disease patients. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2010;3:347-57.
- (Malacco 2003)** Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A, et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood pressure* 2003;12:160-7.
- (Mancia 2003)** Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431-6.
- (Matsuzaki 2011)** Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *Journal of hypertension* 2011;29:1649-59.
- (McBrien 2012)** McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and Standard Blood Pressure Targets in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of internal medicine* 2012;172:1296-303.
- (Medical Research Council Working Party 1985)** Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *British medical journal* 1985;291:97-104.
- (Medical Research Council Working Party 1992)** Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Bmj* 1992;304:405-12.
- (Mente 2014)** Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, et al. : Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med* 2014 ; 371 ; 7 ; 601-611.
- (Messerli 2006)** Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma Disputed: Can Aggressively Lowering Blood Pressure in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease Be Dangerous? *Annals of internal medicine* 2006;144:884-93.
- (Michiels 2014)** Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014 13(10); 129 – 129
- (Miller 2002)** Miller 3rd E, Erlinger T, Young D, et al. : Results of the Diet, Exercise, and Weight loss Intervention Trial (DEW-IT). *Hypertension* 2002 ; 40 ; 612-618.
- (Moran 2015)** Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines. *N Engl J Med* 2015, 372: 447-55.
- (Morley 2013)** Systolic Hypertension Should Not Be Treated in Persons Aged 80 and Older Until Blood Pressure Is Greater than 160 mmHg. *Morley. JAGS* 2013 ; 61:1197–1202
- (Naderi 2012)** Naderi, SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: a meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012. 125(9): 882-887 e1
- (National Heart, Lung, and Blood Institute 2015)** <http://www.nhlbi.nih.gov/news/press-releases/2015/landmark-nih-study-shows-intensive-blood-pressure-management-may-save-lives>
- (National Institute for Health and Care Excellence 2014)** National Institute for Health and Care Excellence. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2014.
- (Neter 2003)** Neter J, Stam B, Kok F, et al. : Influence of weight reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003 ; 42 ; 878-884.
- (NICE 2011)** National Institute for Health and Care Excellence. The clinical management of primary hypertension in adults. 2011.



- (Nieuwlaat 2014)** Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 20;11:CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4.
- (O'Mahony 2015)** STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. O'Mahony et al. *Age and Ageing* 2015; 44: 213–218
- (Odden 2012)** The association of blood pressure and mortality differs by walking speed in older Latinos. Odden et al. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012 Sep ; 67 (9): 977-83
- (Ogawa 2012)** Ogawa H, Kim-Mitsuyama S, Matsui K, Jinnouchi T, Jinnouchi H, Arakawa K. Angiotensin II receptor blocker-based therapy in Japanese elderly, high-risk, hypertensive patients. *The American journal of medicine* 2012;125:981-90.
- (Ogihara 2009)** Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Fujimoto A, Ueshima K, Yasuno S, et al. Relationship between the achieved blood pressure and the incidence of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with complications: a sub-analysis of the CASE-J trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2009;32:248-54.
- (Ogihara 2010)** Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Matsuoka H, Shimamoto K, Shimada K, et al. Target blood pressure for treatment of isolated systolic hypertension in the elderly: valsartan in elderly isolated systolic hypertension study. *Hypertension* 2010;56:196-202.
- (Ogihara 2012)** Ogihara T, Matsuzaki M, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, et al. Combination therapy for hypertension in the elderly: a sub-analysis of the Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events (COPE) Trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012;35:441-8.
- (Ogihara 2014)** Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Combinations of olmesartan and a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients: a randomized, controlled trial. *Journal of hypertension* 2014;32:2054-63; discussion 63.
- (Ogihara 2015)** Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2015;38:89-96.
- (Ostergren 2008)** Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *Journal of hypertension* 2008;26:2103-11.
- (Palmer 2015)** Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385:2047-56.
- (Parving 2012)** Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2012;367:2204-13.
- (Pepine 2003)** Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *Jama* 2003;290:2805-16.



- (Perry 1986)** Perry HM, Jr., McDonald RH, Hulley SB, Smith WM, Furberg CD, Greenlick MR, et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program, Pilot Study (SHEP-PS): morbidity and mortality experience. *Journal of hypertension Supplement : official journal of the International Society of Hypertension* 1986;4:S21-3.
- (Perry 1989)** Perry HM Jr SW, McDonald RF. Morbidity and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pilot study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1989;20:4-13.
- (Perry 2000)** Perry HM, Jr., Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Jama* 2000;284:465-71.
- (Pfeffer 2003)** Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *The New England journal of medicine* 2003;349:1893-906.
- (Philips 2013)** Philips H, Koeck P. *Domus Medica - Opvolg rapport - Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering - Hypertensie 2013*. 2013.
- (Rapsomaniki 2014)** Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899-911.
- (Reboldi 2011)** Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancina G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *Journal of hypertension* 2011;29:1253-69.
- (Reboldi 2014)** Reboldi G, Angeli F, de Simone G, Staessen JA, Verdecchia P. Tight versus standard blood pressure control in patients with hypertension with and without cardiovascular disease. *Hypertension* 2014;63:475-82.
- (Roush 2012)** Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59:1110-7.
- (Ruggenenti 2004)** Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2004;351:1941-51.
- (Sacks 2001)** Sacks F, Svetkey L, Vollmer W, et al. : Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001 ; 344 ; 1 ; 3-10.
- (Santschi 2012)** Santschi V, Chiolero A, Paradis G, Colosimo AL, Burnand B. Pharmacist interventions to improve cardiovascular disease risk factors in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2706-17. doi: 10.2337/dc12-0369.
- (Santschi 2014)** Santschi V, Chiolero A, Colosimo AL, et al. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000718. doi: 10.1161/JAHA.113.000718.
- (Sareli 2001)** Sareli P, Radevski IV, Valtchanova ZP, Libhaber E, Candy GP, Den Hond E, et al. Efficacy of different drug classes used to initiate antihypertensive treatment in black subjects: results of a randomized trial in Johannesburg, South Africa. *Archives of internal medicine* 2001;161:965-71.
- (Saruta 2015)** Saruta T, Ogihara T, Saito I, Rakugi H, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Comparison of olmesartan combined with a calcium channel blocker or a diuretic in elderly hypertensive patients (COLM Study): safety and tolerability. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2015;38:132-6.



(Schrader 2005) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2005;36:1218-26.

(Schrier 2000) Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *The New England journal of medicine* 2000;343:1969.

(Schrier 2002) Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney international* 2002;61:1086-97.

(Schrier 2007) Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nature clinical practice Nephrology* 2007;3:428-38.

(SHEP 1991) 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;265:3255-64.

(SHEP Cooperative Research Group 1988) SHEP Cooperative Research Group. Rationale and design of a randomized clinical trial on prevention of stroke in isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) Cooperative Research Group. *Journal of clinical epidemiology* 1988;41:1197-208.

(SHEP Cooperative Research Group 1991) 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). SHEP Cooperative Research Group. *Jama* 1991;265:3255-64.

(Shimamoto 2008) Shimamoto K, Fujita T, Ito S, Naritomi H, Ogihara T, Shimada K, et al. Impact of blood pressure control on cardiovascular events in 26,512 Japanese hypertensive patients: the Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study, a prospective nationwide observational study. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2008;31:469-78.

(Siebenhofer 2011) Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, et al. : Long-term effects of weight-reducing diets in hypertensive patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 9. Art. No.: CD008274. DOI: 10.1002/14651858.CD008274.pub2.

(Sim 2014) Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *Journal of the American College of Cardiology* 2014;64:588-97.

(Spinar 2009) Spinar J, Vitovec J, Soucek M, Dusek L, Pavlik T, Invesigators C. *CARD: COmparison of Recommended Doses of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers*. *Vnitřní lékařství* 2009;55:481-8.

(Staessen 1997) Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.

(Staessen 2003) Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003;361:1629–1641.

(Staessen 2015) Staessen J. Rational Administration of Antihypertensive Drug Treatment Requires Out-of-the-Office Blood Pressure Measurement. Réunion de consensus INAMI 5 novembre 2015.

(Stamler 1989) Stamler R, Stamler J, Gosch F, et al. : Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. Final report of a randomized, controlled trial. *JAMA* 1989 ; 262 ; 13 ;



1801-1807.

(Stevens 2011) Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, et al. : Long-term weight loss and changes in blood pressure : results of the trials of hypertension prevention, phase II. *Ann Int Med* 2001 ; 134 ; 1-11.

(Sundström 2011) Sundström J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *Br Med J* 2011; 342: d643.

(Sundstrom 2013) Sundstrom J, Sheikhi R, Ostgren CJ, Svennblad B, Bodegard J, Nilsson PM, et al. Blood pressure levels and risk of cardiovascular events and mortality in type-2 diabetes: cohort study of 34 009 primary care patients. *Journal of hypertension* 2013;31:1603-10.

(Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of H 2013) Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of H, Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of C. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood pressure* 2013;22:193-278.

(Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators 2008) Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.

(The Dutch TIA Trial Study Group 1993) Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1993;24:543-8.

(Thomopoulos 2014a) Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2285-95.

(Thomopoulos 2014b) Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2296-304.

(Thomopoulos 2014c) Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2014; 32: 2304-14.

(Thomopoulos 2015a) Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 195-211.

(Thomopoulos 2015b) Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 1321-41.

(Tresukosol 2005) Tresukosol D, SO, Thongtang V. Amlodipine and Hydrochlorothiazide for Isolated Systolic Hypertension in the Thai Elderly. *Siriraj Med J* 2005;57:374-9.

(UK Prospective Diabetes Study Group 1998a) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Bmj* 1998;317:703-13.

(UK Prospective Diabetes Study Group 1998b) 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;317:713-20.



- (Vamos 2012)** Vamos EP, Harris M, Millett C, Pape UJ, Khunti K, Curcin V, et al. Association of systolic and diastolic blood pressure and all cause mortality in people with newly diagnosed type 2 diabetes: retrospective cohort study. *Bmj* 2012;345:e5567.
- (Van de Castele 2015)** Van de Castele M. Cijfers over de terugbetaling van geneesmiddelen bij arteriële hypertensie. Réunion de consensus INAMI 5 novembre 2015.
- (Van Pottelbergh 2012)** Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, M. G, Maes S, Van Heden L, et al. Domus Medica - Richtlijn voor goede medische praktijkvoering - Chronische nierinsufficiëntie. 2012.
- (Van Royen 2011)** Van Royen P, Boulanger S, Chevalier P, Dekeulenaer G, M. G, Koeck P, et al. Domus Medica - Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering - Chronisch hartfalen. 2011.
- (VA-NHLBI Study Group 1978)** VA-NHLBI Study Group. Evaluation of drug treatment in mild hypertension: VA-NHLBI feasibility trial. Plan and preliminary results of a two-year feasibility trial for a multicenter intervention study to evaluate the benefits versus the disadvantages of treating mild hypertension. Prepared for the Veterans Administration-National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group for Evaluating Treatment in Mild Hypertension. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1978;304:267-92.
- (Verdecchia 2009)** Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525-33.
- (Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents 1982)** Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. I. Results of short-term titration with emphasis on racial differences in response. *Jama* 1982;248:1996-2003.
- (Wang 2005)** Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, Fagard R, Gueyffier F. Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005;45:907-13.
- (Weber 2010)** Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56:77-85.
- (Weber 2013)** Weber MA, Bakris GL, Hester A, Weir MR, Hua TA, Zappe D, et al. Systolic blood pressure and cardiovascular outcomes during treatment of hypertension. *The American journal of medicine* 2013;126:501-8.
- (Wei 2013a)** Wei X, Zou G, Gong W, Yin J, Yu Y, Walley J, et al. Cardiovascular disease risk reduction in rural China: a clustered randomized controlled trial in Zhejiang. *Trials* 2013;14:354.
- (Wei 2013b)** Wei Y, Jin Z, Shen G, Zhao X, Yang W, Zhong Y, et al. Effects of intensive antihypertensive treatment on Chinese hypertensive patients older than 70 years. *Journal of clinical hypertension* 2013;15:420-7.
- (Wilhelmsen 1987)** Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *Journal of hypertension* 1987;5:561-72.
- (Willenheimer 2001)** Willenheimer R. Statistical significance versus clinical relevance in cardiovascular medicine. *Progress in cardiovascular diseases*. 2001;44(3):155-67.
- (Winchester 2013)** Winchester DE, Cooper-Dehoff RM, Gong Y, Handberg EM, Pepine CJ. Mortality implications of angina and blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease: New data from extended follow-up of the International Verapamil/Trandolapril Study (INVEST). *Clinical cardiology* 2013;36:442-7.



(Wing 2003) Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *The New England journal of medicine* 2003;348:583-92.

(Wiysonge 2012) Wiysonge Charles S, Bradley Hazel A, Volmink J, Mayosi Bongani M, Mbewu A, Opie Lionel H. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.

(Wright 2002) Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Jama* 2002;288:2421-31.

(Wright 2009) Wright James M, Musini Vijaya M. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009.

(Xin 2001) Xin X, He J, Frontini M, et al. : Effects of alcohol reduction on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001 ; 38 ; 1112-1117.

(Yui 2004) Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) randomized trial. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2004;27:181-91.

(Yusuf 2000) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of 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* 2000;342:145-53.

(Yusuf 2008a) Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *The New England journal of medicine* 2008;358:1547-59.

(Yusuf 2008b) Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2008;359:1225-37.

(Zanchetti 1998) Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *Journal of hypertension* 1998;16:1667-76.

(Zanchetti 2002) Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-7.

(Zanchetti 2004) Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS--a randomized double-blind trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2004;35:2807-12.

(Zanchetti 2009) Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *Journal of hypertension* 2009;27:1509-20.