

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health

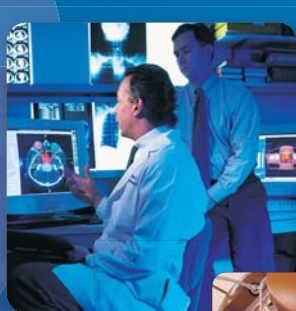
Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

A P E R Ç U T E C H N O L O G I Q U E

ETS

numéro 34
décembre 2007

Aperçu des diurétiques thiazidiques
dans le traitement de première
intention de l'hypertension



À l'appui des décisions éclairées

En avril 2006, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) est devenu l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

Adresser les demandes de publications à :

ACMTS
600-865, avenue Carling
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8
Tél. : 613-226-2553
Télec. : 613-226-5392
Courriel : pubs@cadth.ca

ou télécharger les publications voulues du site
Web de l'ACMTS :
<http://www.acmts.ca>

Citer comme suit : Tran K, Ho C, Noorani HZ, Cimon K, Hodgson A, Coyle D, Coyle K, Myers MG, Wright JM. *Aperçu des diurétiques thiazidiques dans le traitement de première intention de l'hypertension* [Aperçu technologique numéro 34]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent aperçu. Les opinions exprimées ici ne représentent pas forcément celles de Santé Canada ou d'un gouvernement provincial ou territorial.

La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

L'ACMTS est financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux canadiens.

Dépôt légal – 2007
Bibliothèque nationale du Canada
ISSN : 1203-9365 (version imprimée)
ISSN : 1481-451X (version électronique)
O0343 – décembre 2007

NUMÉRO DE LA CONVENTION DE POSTE-PUBLICATIONS : 40026386
RENVOI DES ARTICLES NON DISTRIBUABLES PORTANT UNE ADRESSE CANADIENNE
À AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865, AVENUE CARLING
OTTAWA (ONTARIO) K1S 58

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé

**Aperçu des diurétiques thiazidiques dans le traitement
de première intention de l'hypertension**

décembre 2007

Nous remercions Lisa Hum d'avoir collaboré à la création du présent aperçu à partir d'un rapport rédigé par Ho C. et coll.

Le présent aperçu est basé sur un rapport technologique commandé par l'ACMTS : Tran K, Ho C, Noorani HZ, Cimon K, Hodgson A, Coyle D, Coyle K, Myers MG, Wright JM. *Thiazide diuretics as first-line treatment for hypertension: meta-analysis and economic evaluation*. [Rapport technologique numéro 95]. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.

Les diurétiques thiazidiques dans le traitement de première intention de l'hypertension : méta-analyse et évaluation économique

La technologie et la maladie

La chlorthalidone, l'hydrochlorothiazide, l'indapamide et la métolazone sont des diurétiques thiazidiques (DT) administrés contre l'hypertension essentielle (tension systolique d'au moins 140 mm Hg ou tension diastolique d'au moins 90 mm Hg).

Le sujet

Malgré leur efficacité clinique démontrée et leur bas prix, les DT sont moins souvent prescrits en première intention aux hypertendus n'ayant jamais été traités que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), les α -bloquants (AB), les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (IRA), les β -bloquants (BB) et les inhibiteurs calciques (IC). De plus, il existe des doutes quant aux données probantes sur les chiffres tensionnels visés.

La méthode et les résultats

Une étude méthodique et une méta-analyse ont été effectuées. Les données sur les effets cliniques et la qualité de vie ont été tirées de 44 essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR). Les données sur les chiffres tensionnels visés ont été tirées de neuf essais. Les DT ont réduit la fréquence des AVC par rapport aux inhibiteurs de l'ECA et de l'insuffisance cardiaque par rapport aux IC, mais il n'y a pas eu de différences significatives pour ce qui est du nombre total de manifestations cardiovasculaires et cérébrovasculaires. Dans tous les groupes de patients, les DT sont la solution la moins coûteuse et sont au deuxième rang, après les IC, pour ce qui est de l'efficacité.

Incidence sur la prise de décisions

- **Des données convaincantes indiquent que les DT sont des médicaments de première intention efficaces.** Les DT sont comparables aux inhibiteurs de l'ECA, aux BB et aux IC pour ce qui est de la réduction du risque de nombreuses issues défavorables, y compris la mort. On n'a pas trouvé d'études ayant comparé les DT aux AB ni aux IRA. On n'a pas relevé de différences globales pour ce qui est de la qualité de vie.
- **Les DT sont moins coûteux.** D'après un modèle de simulation du traitement d'une hypertension de diagnostic récent chez des personnes de 55 et 65 ans, les DT sont la solution la moins coûteuse et sont au deuxième rang, après les IC, pour ce qui est de l'efficacité. Les IC ont un bon rapport coût-efficacité pour ceux qui sont disposés à payer de 400 000 \$ à 3 millions de dollars pour une année de vie pondérée par la qualité, selon le risque de maladie future chez un patient donné.
- **L'administration des DT en première intention ralentira la hausse des frais.** Si les DT sont administrés en première intention, les frais augmenteront moins et, dans certaines provinces, ils pourraient même diminuer à court terme.
- **Aucune donnée convaincante ne montre qu'il faut viser des chiffres tensionnels inférieurs.** Il n'est pas clair si une baisse de la tension artérielle sous la cible standard (140/90 mm Hg) peut significativement améliorer les résultats sur le plan de la santé qui sont importants pour les patients.

Le présent aperçu reprend l'essentiel d'un rapport d'évaluation d'une technologie de la santé exhaustif disponible dans le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca): Tran K, Ho C, Noorani HZ, Cimon K, Hodgson A, Coyle D, Coyle K, Myers MG, Wright JM. *Thiazide Diuretics as First-Line Treatment for Hypertension: Meta-analyses and Economic Evaluation.*

1 Introduction

L'hypertension, qui est une élévation persistante de la tension artérielle (TA), est un problème de santé publique dans les pays développés. C'est un trouble courant, asymptomatique, décelable, qui peut habituellement être traité et qui peut entraîner des complications mortelles s'il n'est pas décelé ou traité. La tension artérielle systolique (TAS) et la tension artérielle diastolique (TAD) augmentent graduellement chez les hommes et les femmes entre 18 et 50 ans¹. Après l'âge de 50 ans, la TAS continue d'augmenter tandis que la TAD a tendance à se maintenir ou à baisser. Les causes de décès les plus courantes en présence d'hypertension sont attribuables aux effets de la maladie sur le cœur, l'appareil cardiovasculaire et le rein².

L'hypertension est la maladie la plus souvent diagnostiquée au Canada. Le nombre de diagnostics primaires au cabinet des médecins a atteint 21,3 millions en 2004, hausse de 24 % par rapport à 2001³. Parmi les patients chez qui un diagnostic d'hypertension a été posé, 80 % ont reçu des ordonnances. L'Enquête canadienne sur la santé cardiovasculaire a révélé qu'environ 22 % des Canadiens et Canadiennes de 18 à 70 ans sont atteints d'hypertension et que 75 % des Canadiens et Canadiennes atteints d'hypertension ont moins de 65 ans⁴. On peut réduire la TA en associant un mode de vie sain à un traitement médicamenteux. Les classes d'antihypertenseurs sont les diurétiques thiazidiques (DT), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), les adrénolytiques [α -bloquants (AB) et β -bloquants (BB)], les inhibiteurs calciques (IC) et les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II (IRA).

On a avancé que les DT devraient être administrés en première intention pour le traitement de l'hypertension. Au Canada, les diurétiques thiazidiques et apparentés sont la chlorthalidone (Apo-Chlorthalidone[®]), l'hydrochlorothiazide (Apo-Hydro[®], Novo-Hydraside, PMS-Hydrochlorothiazide), l'indapamide (Apo-Indapamide[®], Gen-Indapamide, Lozide[®], Novo-Indapamide, PMS-Indapamide), et la métolazone (Zaroxolyn[®]).

Les mécanismes par lesquels les DT réduisent la TA n'ont pas été entièrement élucidés. Les DT inhibent la réabsorption rénale du chlorure de sodium. Les DT produisent aussi une perte de potassium (hypokaliémie) et une hausse de l'acide urique dans le sérum. Il est rare que l'hypokaliémie soit importante, mais le cas échéant, elle peut être corrigée par des diurétiques d'épargne potassique ou par des suppléments de potassium. Les autres effets indésirables des DT comprennent l'hypomagnésémie, l'hypercalcémie, l'hyperuricémie (qui peut causer la goutte), l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie et la dysfonction sexuelle. Le traitement par de faibles doses de DT risque moins de causer de tels effets indésirables. Puisque les DT augmentent l'élimination du calcium dans l'urine, on les administre aussi pour prévenir les calculs rénaux à base de calcium. La baisse de l'élimination du calcium est associée à une hausse de la densité osseuse chez les femmes ménopausées⁵.

Les données sur les classes d'antihypertenseurs prescrites au Canada sont disponibles par province, mais ne sont pas restreintes à l'indication d'hypertension. Au Nouveau-Brunswick et en Colombie-Britannique, le coût unitaire moyen est 0,13 \$. On estime que les frais par personne varient de 16 \$ (à l'Île-du-Prince-Édouard) à 52 \$ (au Manitoba). En comparaison aux autres classes d'antihypertenseurs, les DT ont été les moins coûteux du point de vue des frais par personne. Par contre, pour ce qui est du pourcentage des ordonnances, les DT sont à l'avant-dernier rang des classes d'antihypertenseurs.

Les DT continuent d'être moins souvent prescrits que les autres classes d'antihypertenseurs. Il faudrait que leurs résultats sur le plan de la santé et leur coût relatif lorsqu'ils sont administrés en première intention soient systématiquement comparés à ceux des autres classes d'antihypertenseurs chez les patients qui présentent ou non des troubles concomitants.

2 Objectifs

Le rapport technologique porte sur l'évaluation des données probantes sur les effets cliniques et les répercussions économiques des DT administrés en première intention contre l'hypertension. L'évaluation vise à informer les médecins qui doivent choisir un antihypertenseur optimal pour un patient chez qui l'hypertension vient d'être diagnostiquée. Ont aussi été évalués les répercussions économiques du traitement d'un patient typique de 55 ou 65 ans atteint d'hypertension de diagnostic récent et qui ne présente aucun autre facteur de risque tel que cardiopathie, anomalie de la cholestérolémie ou diabète, ainsi que les effets de la baisse de la TA sous la valeur cible standard de 140/90 mm Hg.

L'objectif a été atteint en répondant aux trois questions qui suivent.

- L'administration des DT en première intention change-t-elle la morbidité et la mortalité en comparaison à l'absence de traitement ou à l'administration d'un placebo ou d'autres classes d'antihypertenseurs en première intention pour le traitement :
 - des patients atteints d'hypertension essentielle non compliquée (prévention primaire)
 - des patients atteints d'hypertension essentielle et de troubles concomitants (prévention primaire)
 - des patients atteints d'hypertension essentielle et présentant des manifestations cardiovasculaires ou une maladie cardiovasculaire (prévention secondaire)?
- Quelles sont les répercussions économiques de l'administration des DT en première intention en comparaison à l'absence de traitement ou à l'administration d'un placebo ou d'autres classes d'antihypertenseurs en première intention chez des patients de 55 ou 65 ans atteints d'hypertension de diagnostic récent et qui ne présentent pas d'autres facteurs de risque significatifs?
- Le fait de viser une TA inférieure à 140/90 mm Hg produit-il une différence des points de vue de la morbidité et de la mortalité en comparaison à l'objectif standard de 140/90 mm Hg chez les hypertendus?

3 Examen clinique

Méthodes

Des recherches croisées ont été effectuées dans les bases de données Medline, EMBASE, BIOSIS Previews, PubMed et Cochrane Library pour obtenir des comptes rendus d'essais contrôlés, de méta-analyses et d'études méthodiques. La documentation parallèle a été obtenue en faisant des recherches dans le site Web des évaluations des technologies de la santé et des organismes connexes, de même que dans celui des associations professionnelles. Divers moteurs de recherche, dont Google, ont servi à la recherche de renseignements supplémentaires.

Les essais cliniques étaient retenus s'ils étaient randomisés (ECR), s'ils portaient sur des participants atteints d'hypertension essentielle (soit TAS \geq 140 mm Hg ou TAD \geq 90 mm Hg au départ) et si les critères d'évaluation étaient la mortalité totale, les manifestations cardiovasculaires (CV) et cérébrovasculaires (CRV), la néphropathie, les changements de la TAS et de la TAD et la qualité de vie (QV). Les ECR devaient aussi avoir comparé les DT à un placebo, à l'absence de traitement ou à un traitement actif. Ils devaient avoir duré au moins 1 an et la TA devait avoir été mesurée au départ et au moins une autre fois par la suite. Quant à savoir s'il faudrait viser une TA inférieure, les patients devaient avoir été randomisés en fonction de TA cibles différentes. Deux examinateurs ont indépendamment exploré les titres et les résumés. Les données ont été extraites indépendamment par trois examinateurs. Les désaccords ont été réglés par consensus. L'évaluation de la qualité a été effectuée par deux examinateurs au moyen de l'échelle de Jadad⁶. Un score de 3 à 5 était considéré élevé et un score de 2 ou moins était considéré faible.

Les données dichotomiques ont été regroupées selon le risque relatif (RR) et la différence du risque relatif (DRR). Le nombre de sujets à traiter (NNT) a été calculé en fonction du RR. Les données continues avec variances ont été réunies selon une méthode fondée sur la différence moyenne pondérée (DMP). Si aucune variance n'était donnée, une valeur était attribuée. S'il convenait d'effectuer un regroupement quantitatif des résultats, le modèle à effets aléatoires était utilisé pour calculer l'efficacité théorique du traitement. L'hétérogénéité de l'effet du traitement d'un essai à l'autre était établie au moyen du test du chi carré courant, une valeur p inférieure à 0,10 indiquant une hétérogénéité significative. Une étude méthodique qualitative a été effectuée pour évaluer les effets sur la QV.

Résultats

a) Essais ayant comparé les DT à un placebo ou à d'autres classes de médicaments

Au total, 6 167 mentions ont comparé les DT à un placebo ou à d'autres classes de médicaments. De ce nombre, 145 décrivant 44 essais uniques (26 essais cliniques et 18 essais ne comportant des données que sur la QV) ont servi à réaliser l'évaluation. Des 26 essais cliniques, huit comportaient des données sur la QV. À l'échelle de Jadad d'évaluation de la qualité, un essai⁷ avait un score de 5, trois essais⁸⁻¹⁰ avaient un score de 4, six essais¹¹⁻¹⁶ avaient un score de 3, 11 essais¹⁷⁻²⁷ avaient un score de 2 et cinq essais²⁸⁻³² avaient un score de 1. La dissimulation de la répartition n'était pas claire dans aucun des essais.

DT en comparaison à un placebo ou à l'absence de traitement : Dix-sept essais ont comparé les DT à un placebo. De ce nombre, six^{11,13,22,25,26,29} comprenaient des hypertendus âgés, trois^{8,12,19} comprenaient des patients ayant présenté un AVC ou un accident ischémique transitoire et dont la TA était normale ou élevée et huit^{9,14,15,17,18,24,27,33} comprenaient des patients de divers âges dont l'hypertension était légère ou modérée et qui ne présentaient pas de troubles concomitants. La TAS visée était de moins de 140 à 160 mm Hg et la TAD visée était de moins de 90 à 100 mm Hg.

En comparaison à un placebo ou à l'absence de traitement, les DT ont significativement réduit les risques de toute manifestation CV, d'AVC, d'infarctus du myocarde (IM), de manifestations CRV, d'insuffisance cardiaque (IC), de décès toutes causes confondues et de décès par maladie CV. La baisse du risque de toute manifestation CV, y compris maladie coronarienne (MC), IM et décès par maladie CV, produite par les DT était significative dans les populations à haut risque de mortalité, telles les personnes âgées. Il n'y a pas eu de différences significatives entre les groupes traités pour ce qui est de la MC, de l'insuffisance rénale (IR) et de l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables (EI). Un plus grand nombre de personnes âgées ont abandonné le traitement par un DT

que par un placebo et il y a eu une réduction statistiquement significative du risque de MC chez les personnes âgées. Les DMP de la TAS et de la TAD étaient toutes négatives et statistiquement significatives dans l'ensemble de la population et dans les sous-groupes. Neuf essais^{10,14,25,27,34-38} ont comparé la QV avec un DT à la QV avec un placebo. Deux des essais^{10,34} n'ont pas fait ressortir de différences significatives entre le traitement et le placebo, tandis qu'au cours de sept des essais^{14,25,27,35-38}, l'incidence de la dysfonction sexuelle masculine a été plus élevée dans le groupe traité par un DT.

DT en comparaison aux inhibiteurs de l'ECA : Les DT et les inhibiteurs de l'ECA ont été comparés au cours de trois essais^{7,13,28} pour ce qui est des AVC et des décès toutes causes confondues et au cours de deux essais^{7,28} pour ce qui est de toute manifestation CV, de la MC et de l'IC. La baisse du risque de toute manifestation CV, de MC, d'IC, de décès toutes causes confondues et de retraits de l'essai en raison d'EI n'a pas été significativement différente d'un groupe à l'autre. Le risque d'AVC a été significativement moindre avec les DT qu'avec le placebo. Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives d'un traitement à l'autre en ce qui a trait aux DMP de la TAS et de la TAD. Les DT ont été associés à une dysfonction sexuelle masculine au cours de deux essais^{37,39} et les inhibiteurs de l'ECA ont été associés à une meilleure QV au cours de deux essais^{40,41}. Quatre essais⁴²⁻⁴⁵ n'ont fait ressortir aucune différence entre les traitements.

DT en comparaison aux BB : Quatre essais^{14,22,30,31} n'ont pas fait ressortir de différences statistiquement significatives entre les traitements pour ce qui est de toute manifestation CV, de la MC, de l'AVC, des décès par maladie CV, des décès toutes causes confondues et des retraits de l'essai en raison d'EI. Les DMP de la TAS et de la TAD n'étaient pas statistiquement significatives. Il n'y a pas eu de différences entre les traitements pour ce qui est de la QV au cours de sept essais^{34,41,42,46-49}, il y a eu une plus grande incidence de la dysfonction sexuelle masculine avec la thiazide ou la chlorthalidone au cours de trois essais^{37,38,50} et la baisse de la QV a été plus fréquente chez les patients traités par un BB au cours d'un essai³⁰. Un essai³⁹ a montré que les deux traitements étaient associés à une dysfonction sexuelle.

DT en comparaison aux IC : Six essais ont comparé les DT aux IC^{7,16,20,21,23,32} du point de vue des résultats cliniques. La baisse du risque de toute manifestation CV, de MC, d'AVC, de manifestations CRV, d'IR, de décès toutes causes confondues et de retraits de l'essai en raison d'EI a été semblable dans les deux groupes. Il n'y a pas non plus eu de différences statistiquement significatives d'un traitement à l'autre pour ce qui est de la TAD, mais la TAS a été significativement inférieure avec les IC. Le risque d'IC a été significativement moindre (29 %) avec les DT qu'avec les IC. Au cours de quatre essais^{32,41,46,51}, il n'y a pas eu de différences significatives entre les traitements pour ce qui est de la QV. Les DT et les IC ont été liés à la dysfonction sexuelle masculine au cours de trois essais^{16,37,39}.

DT en comparaison aux IRA : Aucun essai comparant les effets cliniques des DT et des IRA n'a été relevé. Au cours de deux essais^{44,52}, il n'y a pas eu de différences entre le candesartan et la thiazide pour ce qui est de la QV. Un essai⁵³ a révélé que le losartan, un IRA, améliorait la QV.

b) Essais cliniques sur TA cible inférieure

On a relevé 1 379 mentions et choisi 45 rapports décrivant neuf essais uniques. Parmi les participants aux essais, certains étaient atteints de diabète⁵⁴⁻⁵⁶, de néphropathie⁵⁷⁻⁶¹ ou d'hypertension sans mention des maladies concomitantes⁶². Les scores de l'échelle de Jadad d'évaluation de la qualité étaient de 1^{55,58,63}, 2^{56,59-61}, 3⁵⁷ ou 5⁶⁴. Les patients ont été randomisés pour obtenir une baisse

modérée de la TA, soit < 140/90 mm Hg, ou une baisse importante de la TA, soit < 130/80 mm Hg. Le traitement médicamenteux variait d'un essai à l'autre et au sein d'un même essai.

La baisse importante de la TA n'a pas produit de réduction significative du risque de décès toutes causes confondues, de décès par maladie CV, d'AVC, d'IM ou d'IR. Les analyses de sous-groupes n'ont pas fait ressortir de différences significatives. Dans les groupes visant une baisse importante de la TA, la TAS et la TAD ont baissé de 7,25 mm Hg et 5,33 mm Hg, respectivement, réductions nettement plus importantes que celles obtenues dans les groupes visant la cible modérée.

4 Évaluation économique

Recherche documentaire

Toutes les bases de données électroniques qui ont été explorées à la recherche de l'objectif clinique ont aussi été explorées à la recherche de l'objectif économique. La Health Economics Evaluations Database (HEED) a aussi été explorée et on a utilisé un filtre pour limiter les résultats aux essais qui comportaient des éléments économiques. Les sites Web d'autres associations professionnelles ont aussi été explorés à la recherche de renseignements économiques.

Les essais étaient retenus s'ils comportaient une évaluation économique complète comparant la monothérapie par un DT à au moins une classe d'antihypertenseurs ou à l'absence de traitement. Pour être retenus, les essais devaient comporter une évaluation du traitement initial de l'hypertension essentielle chez des adultes. Les essais portant sur des sous-groupes de maladies particulières n'étaient pas retenus. Des 1 740 essais recensés, 16 ont été inclus dans l'analyse documentaire. Quatorze essais ont comparé les DT aux BB, 14 essais les ont comparés aux inhibiteurs de l'ECA ou aux IRA et 13 essais les ont comparés aux IC. Dix études étaient des analyses du rapport coût-efficacité dont les critères d'évaluation étaient le nombre d'années de vie gagnées⁶⁵⁻⁶⁸, le nombre de décès évités^{69,70}, le nombre de manifestations CV évitées^{71,72}, la maîtrise de la TA⁷³ ou l'adhésion au traitement⁷⁴.

Au cours de sept études sur le rapport coût-efficacité, les DT ont été considérés la solution ayant le meilleur rapport coût-efficacité. Au cours de deux études, le rapport coût-efficacité des BB a été considéré meilleur^{66,68}. Une autre étude a favorisé l'administration d'un IRA (losartan)⁷⁵. Au cours de deux des trois analyses du rapport coût-utilité incorporant les années de vie pondérées par la qualité (QALY)⁷⁶⁻⁷⁸, les DT ont été l'option ayant le meilleur rapport coût-efficacité. Deux des trois⁷⁹⁻⁸¹ analyses de minimisation des coûts pour lesquelles on avait présumé que les avantages des options thérapeutiques étaient égaux ont montré que les DT étaient le traitement initial le moins coûteux. Selon l'autre étude, les BB étaient le traitement le moins coûteux, les DT étant au deuxième rang. Ainsi, au cours de la plupart des études, les DT ont été le traitement initial contre l'hypertension ayant le meilleur rapport coût-efficacité. Lorsque les DT n'avaient pas le meilleur rapport coût-efficacité, c'était les BB et les IC qui l'avaient. Plusieurs évaluations économiques ont été repérées, mais aucune ne répondait à la question pertinente pour ce rapport d'un point de vue canadien. C'est pourquoi une évaluation économique complète a été jugée utile.

Évaluation économique primaire

On a évalué le rapport coût-efficacité du traitement de l'hypertension de diagnostic récent par un DT plutôt que par les autres classes d'antihypertenseurs. Les analyses ont été effectuées pour huit

groupes de patients dont les caractéristiques étaient comme suit : hommes et femmes de 55 ou 65 ans dont la TAD initiale était de 150 ou 180 mm Hg. Le scénario de l'hypothèse base comprenait des non-fumeurs n'ayant pas d'antécédents de diabète ni d'hypertrophie ventriculaire gauche et dont les taux de cholestérol et de lipoprotéines de haute densité (HDL) étaient normaux (5,0 et 1,3, respectivement). Un modèle décisionnel de Markov a été utilisé pour évaluer les coûts à long terme et les QALY associées aux maladies CV et CRV dans les populations à l'étude. On a choisi un horizon de 10 ans et un cycle d'un an. On a supposé que tous les patients se portaient bien au départ, ce qui signifie qu'ils n'avaient pas présenté de manifestations CV ou CRV en plus de l'hypertension dans le passé. Le modèle était constitué des meilleures évaluations relatives aux probabilités de transition, aux effets du traitement, aux coûts et à la QV. Les différences entre les traitements ont été évaluées en ajustant les probabilités de transition au moyen des RR.

Le coût direct du traitement médicamenteux et les coûts associés aux complications à long terme de l'hypertension ont été incorporés au modèle. Tous les coûts compris dans le modèle étaient pour le Canada. L'analyse a été effectuée du point de vue d'un ministère de la santé provincial. Pour l'analyse de l'hypothèse de base, les coûts et les avantages ont été actualisés au taux de 5 % par année⁸². Une analyse de sensibilité a été effectuée à des taux d'actualisation de 0 % et de 3 %⁸². Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour évaluer la robustesse des résultats de l'étude au changement des hypothèses du modèle : coûts associés aux complications, désutilité associée aux complications et application des RR associés au traitement des manifestations primaires et secondaires.

a) Résultats

Dans tous les groupes, les DT ont été la solution thérapeutique la moins coûteuse et au deuxième rang des options thérapeutiques après les IC pour ce qui est de l'efficacité. Les DT ont donc dépassé les BB, les inhibiteurs de l'ECA, les IRA et l'absence de traitement. Les IC ont été supérieurs aux DT pour ce qui est des QALY. Le rapport coût-efficacité différentiel (RCED) par QALY gagnée avec les IC en comparaison aux DT a été supérieur à 400 000 \$ dans tous les groupes de patients. Le RCED exprimé en fonction des QALY gagnées avec les IC en comparaison aux DT a varié de 450 000 \$ chez les hommes de 65 ans dont la TAS était de 180 mm Hg à 1,1 million de dollars chez les hommes de 55 ans dont la TAS était de 150 mm Hg. L'écart a été de 400 000 \$ chez les femmes de 65 ans dont la TAS était de 180 mm Hg à 2 millions de dollars chez les femmes de 55 ans dont la TAS était de 150 mm Hg. Le RCED était donc plus élevé quand le risque de manifestations liées à l'hypertension était plus faible (personne plus jeune et TAS initiale moins élevée). Les résultats de l'analyse de sensibilité ont été semblables à ceux de l'analyse primaire, les DT continuant de l'emporter sur les BB, les inhibiteurs de l'ECA, les IRA et l'absence de traitement.

5 Limites

Pour la méta-analyse de l'efficacité clinique, on a supposé que les traitements antihypertensifs de chaque classe de médicaments étaient constants dans tous les essais. Un traitement par paliers ou un traitement d'association a toutefois été administré au cours de la plupart des essais. Les populations de patients, les objectifs tensionnels, les doses et les types de médicaments de chaque classe variaient d'un essai à l'autre. Lorsqu'il y avait hétérogénéité, une analyse de sous-groupes selon l'âge était effectuée. L'hétérogénéité peut cependant résulter aussi d'une variation des méthodes. La plupart des essais portaient sur une population choisie et il est possible qu'on ne puisse en généraliser les résultats. Il faut donc en tenir compte lorsqu'on interprète les résultats de ce rapport. La plupart des

essais étaient de piètre qualité et la dissimulation de la répartition était inadéquate ou obscure. Il n'était pas toujours possible d'effectuer une analyse de sous-groupes en se fondant sur la qualité de l'essai en raison des petits chiffres et du manque d'uniformité dans la communication des résultats. Dans le cadre de cette évaluation, il n'a pas été possible de déterminer l'effet des DT dans les sous-populations atteintes de troubles concomitants particuliers. Les hypertendus présentent souvent des troubles concomitants et la plupart d'entre eux doivent prendre plus d'un médicament pour obtenir une maîtrise optimale de la TA. Les limites des analyses de la QV étaient notamment l'utilisation d'outils non normalisés, la conclusion subjective tirée de données non publiées dans certains cas, l'absence d'insu au cours des essais et l'absence d'analyses statistiques de certaines données sur la QV. Ces limites ont rendu impossibles le regroupement des données et l'estimation ponctuelle.

L'évaluation économique était limitée par le manque d'essais comportant des comparaisons directes entre toutes les solutions thérapeutiques. Les résultats étaient souvent fondés sur des comparaisons indirectes, ce qui peut aboutir à de fausses conclusions. Une analyse de sensibilité a été effectuée pour éclaircir l'incertitude concernant l'estimation des RR, mais l'incertitude d'autres paramètres n'a pas pu être analysée, car on ne disposait que d'estimations ponctuelles pour de nombreux paramètres. Une autre limite était le fait que l'étude mettait l'accent sur l'effet de la monothérapie initiale et ne modélisait pas les changements de monothérapie ni le passage à un traitement d'association, ce qui s'explique en partie par le manque de données cliniques sur les solutions thérapeutiques secondaires optimales après la monothérapie. Une modélisation allant au-delà de la monothérapie initiale serait vraisemblablement fondée sur des hypothèses fragiles. Par ailleurs, il n'était pas clair si l'analyse comprendrait un traitement secondaire tel qu'adopté au Canada ou un traitement secondaire optimal potentiel. Dans certains cas, les hypothèses étaient prudentes et biaisées en défaveur d'un traitement plus efficace. On a supposé que l'adhésion au traitement serait égale chez tous les patients, ce qui peut être source de partialité. Une autre limite est que l'étude n'a tenu compte que des résultats directement liés à l'hypertension et que les autres troubles à long terme n'ont pas été modélisés. Enfin, seule la désutilité liée aux maladies a été donnée. D'après l'analyse des données cliniques, la QV peut varier selon le traitement. Cependant, il n'est pas clair si les différences mises en évidence par l'analyse se traduiraient par des utilités différentes.

6 Incidence sur les services de santé

Même si le nombre d'ordonnances de DT a augmenté entre 2000 et 2006 dans certaines provinces canadiennes, la proportion des ordonnances de DT en 2005-2006 par rapport aux autres classes d'antihypertenseurs reste faible (de 8 % à 22 %). Sauf pour les AB, l'utilisation des autres classes d'antihypertenseurs a augmenté depuis cinq ans. Si la tendance des cinq dernières années se maintient, les frais associés aux antihypertenseurs augmenteront chaque année. Par contre, une analyse de l'incidence budgétaire a fait ressortir que si le traitement antihypertensif était amorcé par un DT plutôt que par un médicament d'une autre classe, la hausse annuelle des frais serait moindre. Par exemple, en Colombie-Britannique, l'incidence prévue sur le budget de 2008-2009 est de 82 millions de dollars, 79 millions de dollars et 69 millions de dollars si les baisses respectives des ordonnances d'antihypertenseurs non thiazidiques et les hausses correspondantes des ordonnances de DT sont de 5 %, 10 % et 25 %. S'il n'y a pas de baisse des ordonnances d'antihypertenseurs non thiazidiques ni de hausse correspondante des ordonnances de DT, l'incidence budgétaire prévue est de 85 millions de dollars.

L'avènement des récents antihypertenseurs tels les inhibiteurs de l'ECA, les adrénolytiques et les IC suscite des questions au sujet de la répartition des ressources en soins de santé, car les économies réalisées par la prescription des DT peuvent permettre l'administration de nouveaux traitements efficaces mais coûteux (p. ex. traitement du cancer) dans de plus petites populations. Les DT sont prescrits différemment d'une province à l'autre même s'il n'y a pas de différences pour ce qui est des données probantes et des coûts du traitement.

7 Conclusion

Les DT sont supérieurs à un placebo ou à l'absence de traitement pour réduire les risques de toute manifestation CV ou CRV chez les patients qui présentent une hypertension non compliquée. Il n'y a pas eu de différences significatives de la morbidité et de la mortalité liées aux manifestations CV et CRV lorsque les DT ont été comparés aux autres antihypertenseurs. Les DT ont toutefois été supérieurs aux inhibiteurs de l'ECA pour ce qui est de la baisse du risque d'AVC et supérieurs aux IC pour ce qui est de la baisse du risque d'insuffisance cardiaque.

L'analyse économique a montré qu'il y avait peu de différences entre les traitements pour ce qui est de l'efficacité et que les DT étaient le traitement initial dont le rapport coût-efficacité était le meilleur dans toutes les populations étudiées, à moins que la société soit disposée à payer plus de 400 000 \$ par QALY gagnée, coût associé à l'utilisation d'un IC.

Les données tirées d'un nombre limité d'essais, dont la plupart étaient de piètre qualité, montrent que la baisse de la tension artérielle sous la cible standard de 140/90 mm Hg chez les hypertendus ne modifie pas les risques de mortalité toutes causes confondues ni de mortalité par maladie cardiovasculaire ou par insuffisance rénale.

8 Références

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25(3):305-13.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42(6):1206-52.
3. *Top 10 diagnoses in Canada, 2005: pharmaceutical trends*. [Toronto]: IMS; 2006.
4. Joffres MR, Ghadirian P, Fodor JG, Petrasovits A, Chockalingam A, Hamet P. Awareness, treatment, and control of hypertension in Canada. *Am J Hypertens* 1997;10(10 Pt 1):1097-102.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345(18):1291-7.
6. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
7. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288(23):2981-97.

8. Liu L, Gong L, Liu G, Wang J, Fang W, Liu GZ, et al. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)* 1995;108(9):710-7.
9. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967;202(11):1028-34.
10. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970;213(7):1143-52.
11. Amery A, Birkenhäger W, Brixko P, Bulpitt C, Clement D, Deruyttere M, et al. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985;1(8442):1349-54.
12. Hypertension stroke cooperative study group. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA* 1974;229(4):409-18.
13. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21(12):2409-17.
14. Peart S, Broughton PMG, Dollery CT, Hudson MF, Lever AF, Meade TW, et al. Medical research council trial of treatment of mild hypertension principal results. *Br Med J* 1985;291(6488):97-104.
15. Smith WM, US Public Health Service Hospitals Cooperative Study Group. Treatment of mild hypertension: results of a ten-year intervention trial. *Circ Res* 1977;40(5 Suppl 1):I-98-I-105.
16. Rosei EA, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *J Hypertens* 1997;15(11):1337-44.
17. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet* 1980;1(8181):1261-7.
18. Control of moderately raised blood pressure. Report of a co-operative randomized controlled trial. *Br Med J* 1973;3(5877):434-6.
19. Carter AB. Hypotensive therapy in stroke survivors. *Lancet* 1970;1(7645):485-9.
20. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356(9227):366-72.
21. 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(10):785-91.
22. Peart S, Brennan PJ, Broughton P, Dollery C, Hudson MF, Lever AF, et al. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: Principal results. *Br Med J* 1992;304(6824):405-12.
23. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999;34(5):1129-33. Accessible au : <http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/34/5/1129> (consulté le 30 octobre 2007).
24. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980;69(5):725-32.
25. 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(24):3255-64.
26. Perry HM, Smith WM, McDonald RH, Black D, Cutler JA, Furberg CD, et al. Morbidity and mortality in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) pilot study. *Stroke* 1989;20(1):4-13.
27. Mitchell PH, Goldman AI, Lavin MA, Schanper HW, Fitz AE, Frohlich ED, et al. 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. *Ann N Y Acad Sci* 1978;304:267-92.
28. 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. *N Engl J Med* 2003;348(7):583-92.
 29. Treatment of mild hypertension in the elderly. A study initiated and administered by the National Heart Foundation of Australia. *Med J Aust* 1981;2(8):398-402.
 30. 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. *J Hypertens* 1987;5(5):561-72.
 31. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988;259(13):1976-82.
 32. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A, et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL Study results. *Blood Press* 2003;12(3):160-7.
 33. Mohanty S, Kapil A, Dhawan B, Das BK. Bacteriological and antimicrobial susceptibility profile of soft tissue infections from Northern India. *Indian J Med Sci* 2004;58(1):10-5.
 34. Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Treating hypertension in the older person: an evaluation of the association of blood pressure level and its reduction with cognitive performance. *J Hypertens* 1990;8(2):147-52.
 35. Chang SW, Fine R, Siegel D, Chesney M, Black D, Hulley SB. The impact of diuretic therapy on reported sexual function. *Arch Intern Med* 1991;151(12):2402-8.
 36. Fletcher A, Amery A, Birkenhäger W, Bulpitt C, Clement D, de Leeuw P, et al. Risks and benefits in the trial of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *J Hypertens* 1991;9(3):225-30.
 37. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study. Final results. *JAMA* 1993;270(6):713-24.
 38. Wassertheil-Smoller S, Blaufox MD, Oberman A, Davis BR, Swencionis C, Knerr MO, et al. Effect of antihypertensives on sexual function and quality of life: the TAIM Study. *Ann Intern Med* 1991;114(8):613-20.
 39. Suzuki H, Tominaga T, Kumagai H, Saruta T. Effects of first-line antihypertensive agents on sexual function and sex hormones. *J Hypertens* 1988;6(Suppl 4):S649-S651.
 40. Maldonado MA, Oliva VJA, Aznar CJ, Gil EB. Quality of life in hypertensive patients treated with captopril versus hydrochlorothiazide. A study of 1182 ambulatory patients. *Eur J Intern Med* 1994;5(4):293-8.
 41. Metelitsa VI, Douda SG, Ostrovskaya TP, Filatova NP, Muhamedganova GF, Vygodin VA, et al. Long-term monotherapy with antihypertensives and quality of life in patients with mild to moderate arterial hypertension: a multicentre study. *J Drug Dev Clin Pract* 1996;8(2):61-76.
 42. Glik DC, Steadman MS, Michels PJ, Mallin R. Antihypertensive regimen and quality of life in a disadvantaged population. *J Fam Pract* 1990;30(2):143-9.
 43. Lacourciere Y. Analysis of well-being and 24-hour blood pressure recording in a comparative study between indapamide and captopril. *Am J Med* 1988;84(Suppl 1B):47-52.
 44. Malmqvist K, Kahan T, Dahl M. Angiotensin II type 1 (AT1) receptor blockade in hypertensive women: benefits of candesartan cilexetil versus enalapril or hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2000;13(5 Pt 1):504-11.
 45. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996;44(4):411-5.

46. Boissel JP, Collet JP, Lion L, L., Ducruet T, Moleur P, et al. A randomized comparison of the effect of four antihypertensive monotherapies on the subjective quality of life in previously untreated asymptomatic patients: field trial in general practice. *J Hypertens* 1995;13(9):1059-67.
47. Potempa K, Babich K, Fruh S, Fogg L. Blood pressure and mood responses in hypertensive patients on antihypertensive medications. *J Am Acad Nurse Pract* 1993;5(5):211-8.
48. Slovick DI, Fletcher AE, Daymond M, Mackay EM, VandenBurg MV, Bulpitt CJ. Quality of life and cognitive function with a diuretic compared with a beta blocker: A randomized controlled trial of bendrofluzide versus dilevalol in elderly hypertensive patients. *Cardiol Elderly* 1995;3(2):139-45.
49. Vanmolkot FH, de Hoon JN, van de Ven L, Van Bortel LM. Impact of antihypertensive treatment on quality of life: comparison between bisoprolol and bendrofluzide. *J Hum Hypertens* 1999;13(8):559-63.
50. Peart WS, Barnes GR, Broughton P. Adverse reactions to bendrofluzide and propranolol for the treatment of mild hypertension. Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. *Lancet* 1981;2(8246):539-43.
51. Ogiwara T, Kuramoto K, NICS-EH Study Group. Effect of long-term treatment with antihypertensive drugs on quality of life of elderly patients with hypertension: a double-blind comparative study between a calcium antagonist and a diuretic. *Hypertens Res* 2000;23(1):33-7.
52. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE Study). *J Hypertens* 2003;21(8):1563-74.
53. Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, Manzo G, Grieco M, Rainone AC, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999;12(11 Pt 1):1130-4.
54. 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-B64.
55. 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 Int* 2002;61(3):1086-97.
56. Lewis JB, Berl T, Bain RP, Rohde RD, Lewis EJ, Collaborative Study Group. Effect of intensive blood pressure control on the course of type 1 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999;34(5):809-17.
57. Wright JT, 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(19):2421-31.
58. Ikeda N, Suzuki H, Moriwaki K, Sugahara S, Kanno Y, Okada H, et al. Intensive blood pressure reduction is beneficial in patients with impaired cardiac function coexisting with chronic renal insufficiency. *Hypertens Res* 2002;25(1):41-8.
59. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142(5):342-51.
60. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9463):939-46.
61. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee HC, McIntire D, Pettinger WA. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995;48(3):851-9.
62. 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(9118):1755-62.

63. Lémann M, de Montigny S, Mahé S, Thuillier F, Huneau JF, Tomé D, et al. Effect of octreotide on fluid and electrolyte losses, nutrient absorption and transit in short bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1993;5(10):817-22.
64. Tu K, Mamdani MM, Tu JV. Hypertension guidelines in elderly patients: is anybody listening? *Am J Med* 2002;113(1):52-8.
65. Plans-Rubió P. Cost-effectiveness analysis of treatments to reduce cholesterol levels, blood pressure and smoking for the prevention of coronary heart disease: Evaluative study carried out in Spain. *Pharmacoeconomics* 1998;13(5 Pt 2):623-43.
66. Edelson JT, Weinstein MC, Tosteson AN, Williams L, Lee TH, Goldman L. Long-term cost-effectiveness of various initial monotherapies for mild to moderate hypertension. *JAMA* 1990;263(3):407-13.
67. Johannesson M. The cost-effectiveness of hypertension treatment in Sweden: an analysis of the criteria for intervention and the choice of drug treatment. *J Hum Hypertens* 1996;10 Suppl 2:S23-S26.
68. Johannesson M, Wikstrand J, Jönsson B, Berglund G, Tuomilehto J. Cost-effectiveness of antihypertensive treatment: metoprolol versus thiazide diuretics. *Pharmacoeconomics* 1993;3(1):36-44.
69. Stafilas PC, Sarafidis PA, Lasaridis AN, Aletras VH, Niakas DA. An economic evaluation of the 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of mild-to-moderate hypertension in Greece. *Am J Hypertens* 2005;18(9:Pt:1):1233-40.
70. Burns R. Cost effectiveness in the treatment of hypertension. *Clin Geriatr Med* 1989;5(4):829-40.
71. Chen GJ, Ferrucci L, Moran WP, Pahor M. A cost-minimization analysis of diuretic-based antihypertensive therapy reducing cardiovascular events in older adults with isolated systolic hypertension. *Cost Eff Resour Alloc* 2005;3(1):2.
72. Pearce KA, Furberg CD, Psaty BM, Kirk J. Cost-minimization and the number needed to treat in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11(5):618-29.
73. Ramsey SD, Neil N, Sullivan SD, Perfetto E. An economic evaluation of the JNC hypertension guidelines using data from a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Pract* 1999;12(2):105-14.
74. Kulik LM, Atassi B, van HL, Souman T, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere®) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol* 2006;94(7):572-86.
75. Baio G, Degli Esposti L, Degli Esposti E, Saragoni S, Capone A, Russo P, et al. Bayesian cost-effectiveness analysis based on the persistence with antihypertensive treatment. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2003;3(3):227-36.
76. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care: pharmacological update*. London: Royal College of Physicians; 2006. NICE CG34. Accessible au : <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG034fullguideline> (consulté le 30 octobre 2007).
77. Wong CY, Savin M, Sherpa KM, Qing F, Campbell J, Gates VL, et al. Regional yttrium-90 microsphere treatment of surgically unresectable and chemotherapy-refractory metastatic liver carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2006;21(4):305-13.
78. Kawachi I, Malcolm LA. The cost-effectiveness of treating mild-to-moderate hypertension: a reappraisal. *J Hypertens* 1991;9(3):199-208.
79. Hilleman DE, Mohiuddin SM, Lucas BD, Stading JA, Stoysich AM, Ryschon K. Cost-minimization analysis of initial antihypertensive therapy in patients with mild-to-moderate essential diastolic hypertension. *Clin Ther* 1994;16(1):88-102.
80. Linjer E, Hedner TT, Jönsson B, Ekblom T, Lindholm LH, Dahlöf B, et al. Cost analysis of different pharmacological treatment strategies in elderly hypertensives. *Blood Press* 2005;14(2):107-13.

81. Fretheim A, Aaserud M, Oxman AD. The potential savings of using thiazides as the first choice antihypertensive drug: cost-minimisation analysis. *BMC Health Serv Res* 2003;3(1). Accessible au : <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/3/18> (consulté le 2007 Oct 30).
82. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada*. 3^e éd. Ottawa: L'Agence; 2006. Accessible au : http://cadth.ca/media/pdf/186_economicguidelines_f.pdf (consulté le 12 mars 2007).