

**Portrait de l'usage des
antihypertenseurs
chez les adultes assurés
par le régime public d'assurance
médicaments du Québec**

27 mars 2012

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par
**Éric Tremblay,
Mélanie Turgeon, Michel Gaudet et Line Guénette**

Le présent rapport a été adopté par le Comité scientifique transitoire du suivi et de l'usage optimal de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 8 février 2011.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est disponible en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteurs

Éric Tremblay, M. Sc., pharmacien

Line Guénette, Ph. D., pharmacienne

Michel Gaudet, M. Sc. biostatisticien

Mélanie Turgeon, M. Sc., pharmacienne

Collaborateurs

Christiane Beaulieu, analyste en informatique

Recherche documentaire

Éric Tremblay, M. Sc., pharmacien

Soutien documentaire

Micheline Paquin, technicienne en documentation

Édition

Responsable

Diane Guilbault

Révision linguistique

Lucette Lévesque (CSPQ)

Traduction

Jocelyne Lauzière

Coordination

Véronique Baril

Olivia Jacques

Mise en page

Ginette Petit

Vérification bibliographique

Denis Santerre, bibliothécaire

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012

Bibliothèque et Archives Canada, 2012

ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé)

ISBN 978-2-550-62732-6 (imprimé)

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-62733-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2012

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des antihypertenseurs chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments du Québec. ETMIS 2012; 8(6): 1-45.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecture externe

La lecture externe est un des mécanismes importants utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux.

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

D^r James Brophy, M.D., M. Eng., FRCPC, F.A.C.C., Ph. D., cardiologue, Hôpital Royal Victoria

D^r Pierre Larochelle, M.D., Ph. D., FRCPC, F.A.C.P., F.A.H.A., interniste, Institut de recherches cliniques de Montréal

M. Luc Poirier, M. Sc., pharmacien, Clinique d'hypertension et Département de pharmacie CHUL du CHUQ

Déclaration d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

COMITÉ SCIENTIFIQUE TRANSITOIRE DU SUIVI ET DE L'USAGE OPTIMAL

Membres

M^{me} Claudine Laurier, Ph. D.

- présidente
- pharmacienne, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M. Régis Blais, Ph. D.

- pharmacien
- professeur titulaire
- administrateur délégué, Département d'administration de la santé, Université de Montréal

M^{me} Céline Dupont, M. Sc.

- pharmacienne
- coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments, Centre de santé McGill de l'Hôpital général de Montréal

M^{me} Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

- pharmacienne
- directrice, Direction scientifique du suivi et de l'usage optimal du médicament, INESSS

D^r Maurice St-Laurent, FRCPC

- gériatre, Département de gériatrie, Centre hospitalier universitaire de Laval (CHUL)

M^{me} Jeannine Tellier-Cormier

- professeure en soins infirmiers à la retraite

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	i
SUMMARY	iii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	v
1 INTRODUCTION	1
2 ÉTAT DES CONNAISSANCES	3
3 Objectifs.....	9
4 MÉTHODE	10
4.1 Devis et source des données	10
4.2 Population et période à l'étude	10
4.3 Définition des variables à l'étude	11
4.4 Analyse des données	15
5 RÉSULTATS	17
5.1 Description de la population à l'étude.....	17
5.2 Prévalence de l'usage et coût annuel des antihypertenseurs chez les adultes québécois de 2007 à 2009	18
5.3 Description des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle et de leur traitement	20
5.4 Description des traitements antihypertenseurs et du suivi médical des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle.....	22
5.5 Qualité de l'usage des antihypertenseurs chez les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle	29
6 DISCUSSION	31
7 CONCLUSION	37
ANNEXE A.....	38
ANNEXE B.....	40
RÉFÉRENCES.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Quelques recommandations du Programme d'éducation canadien sur l'hypertension (PECH) de 2006 et de 2009	4
Tableau 2	Répartition de la population à l'étude selon les caractéristiques sociodémographiques et selon l'année.....	17
Tableau 3	Nombre et prévalence (en %) des utilisateurs d'antihypertenseurs selon les caractéristiques sociodémographiques et selon l'année et variation relative (Δ en %) de 2007 à 2009*	19
Tableau 4	Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon les caractéristiques sociodémographiques et selon l'année	20
Tableau 5	Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon certains antécédents, le type de médecin qui a commencé le traitement antihypertenseur et l'année.....	21
Tableau 6	Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon la classe de l'antihypertenseur reçu à l'amorce du traitement et selon l'année où celui-ci a été commencé	22
Tableau 7	Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon la classe de l'antihypertenseur reçu à l'amorce du traitement puis 3, 12 et 24 mois après	23
Tableau 8	Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon les combinaisons reçues à la date index puis à 3, 12 et 24 mois suivant l'amorce du traitement	26
Tableau 9	Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon l'usage ou non de la stratégie d'ajout de traitement et le nombre de visites médicales durant l'année suivant l'amorce du traitement	28
Tableau 10	Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon la conformité de leur traitement aux critères d'usage optimal basés sur le PECH* 2006 et selon l'année à l'étude.....	29
Tableau A-1	Liste des antihypertenseurs visés dans l'étude	38
Tableau B-1	Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon la conformité de leur traitement aux critères d'usage optimal basé sur les recommandations du PECH et du GCB selon l'année à l'étude	40

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Prévalence de l'usage et coût annuel des antihypertenseurs de 2007 à 2009	18
Figure 2	Proportion des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle, qui sont toujours assurés et suivis et qui ont au moins une ordonnance active d'antihypertenseur à 3, 12 et 24 mois suivant l'amorce du traitement, selon l'âge	25

RÉSUMÉ

Contexte

Les études recensées sur l'usage des antihypertenseurs soulignent plusieurs problématiques. Elles signalent en particulier une mauvaise adhésion aux traitements initiaux suggérés et une diminution notable de la persistance au traitement antihypertenseur avec la durée d'usage. Par ailleurs, on ne dispose d'aucune donnée récente sur la qualité de l'usage des antihypertenseurs au Québec, et cela malgré le vieillissement de la population québécoise et l'augmentation progressive de la pression artérielle qui se produit avec l'âge.

Objectifs

Les objectifs de l'étude étaient de dresser un portrait de l'usage des antihypertenseurs de 2007 à 2009 chez les bénéficiaires du régime public d'assurance médicaments (RPAM) de 18 ans ou plus et de comparer l'usage des antihypertenseurs à des critères d'usage optimal afin d'en estimer la conformité.

Méthodologie

Une étude historique descriptive de cohorte a été réalisée afin d'atteindre les objectifs indiqués ci-dessus. Les renseignements nécessaires à ce projet provenaient de trois banques de données administrées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), soit le fichier d'inscription des personnes assurées par la portion publique du régime général d'assurance médicaments (RGAM), le fichier sur les services pharmaceutiques et le fichier sur les services médicaux facturés à l'acte. La population à l'étude incluait tous les Québécois de 18 ans ou plus assurés par le RPAM. Les utilisateurs d'antihypertenseurs ont été décrits et le traitement des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle (HTA) a été détaillé à la date d'amorce du traitement et, ensuite, 3, 12 et 24 mois plus tard. La conformité à deux critères d'usage optimal basés sur le Programme éducatif canadien sur l'HTA de 2006 (PECH) a été estimée. Le premier critère concernait l'usage d'un traitement pharmacologique initial recommandé. Le second critère évaluait les combinaisons de deux antihypertenseurs à 3, 12 et 24 mois suivant l'amorce du traitement pharmacologique. La conformité au premier critère a été estimée séparément dans trois groupes de nouveaux utilisateurs, ceux ayant une HTA non compliquée, ceux atteints du diabète et ceux ayant une maladie rénale chronique sans diabète. La conformité au second critère a été estimée seulement chez les nouveaux utilisateurs ayant une HTA non compliquée. Les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA étaient considérés comme ayant une HTA non compliquée en l'absence d'antécédent de diabète, de maladie vasculaire athérosclérotique, de maladie rénale chronique ou d'insuffisance cardiaque.

Résultats

La présente étude montre que 946 857 personnes, soit 37,3 % des adultes assurés par le RPAM, utilisaient un médicament antihypertenseur, ce qui représentait un coût annuel de 589 M \$ en 2009. Parmi les 79 181 nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs de 2007 à 2009 ayant un diagnostic d'HTA, 82,5 % étaient traités au moyen d'un seul médicament à l'amorce du traitement. Une combinaison de traitements était observée, au début du traitement, chez 17,5 % des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA, et chez 37,9 % d'entre eux deux ans plus tard. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et surtout les

antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) ont été les classes d'antihypertenseurs les plus utilisées au cours des trois années à l'étude. Ces deux mêmes classes étaient aussi les plus utilisées en combinaison, et ce, particulièrement avec les diurétiques. La proportion de nouveaux utilisateurs recevant un IECA, un ARA ou un diurétique dans une combinaison de deux antihypertenseurs ou plus était respectivement de 35,1 %, de 47,9 % et de 78,8 % à la date index en 2009. À trois mois, 69,8 % des nouveaux utilisateurs persistaient toujours à suivre leur traitement antihypertenseur. Cette proportion demeurait stable 12 mois (69,1 %) et 24 mois (69,2 %) après le début de ce traitement. Pour les années 2007 à 2009, 72,8 % des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA non compliquée avaient un traitement antihypertenseur conforme aux critères d'usage optimal basés sur le PECH au début du traitement. Cette proportion était de 62,6 % et de 28,2 % respectivement chez les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA et atteints de diabète ainsi que chez les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA et qui étaient atteints d'une maladie rénale chronique sans diabète. Pour les trois années, la proportion des nouveaux utilisateurs ayant une HTA non compliquée était plus élevée pour le critère de conformité de la bithérapie. Cette proportion était de 84,0 % à 3 mois, de 82,8 % à 12 mois ainsi que de 82,5 % à 24 mois après l'amorce du traitement. La proportion des nouveaux utilisateurs qui persistaient à suivre leur traitement avec le premier antihypertenseur prescrit à la date index et qui ont reçu un ou des antihypertenseurs additionnels de classes différentes en cours de suivi a augmenté graduellement pour atteindre 22,6 % à 24 mois de suivi. Quant au nombre de visites médicales de suivi, 55,7 % des nouveaux utilisateurs, pour les trois années à l'étude, en avaient effectué trois ou plus durant l'année suivant l'amorce du traitement.

Conclusion et recommandations

Les IECA et surtout les ARA ont été les classes d'antihypertenseurs les plus utilisées en monothérapie au cours des trois années à l'étude. Ces deux mêmes classes étaient aussi les plus utilisées en combinaison, et ce, particulièrement avec les diurétiques, dont plusieurs formulations à doses fixes facilitent la prise. Même si les proportions de conformité aux critères du PECH étaient généralement élevées, il pourrait être intéressant d'évaluer, au cours d'une prochaine étude, si une plus grande interdisciplinarité permettrait d'améliorer la persistance et la conformité du traitement aux recommandations du PECH chez les nouveaux utilisateurs.

L'augmentation de l'usage des diurétiques et des IECA, tant en monothérapie qu'en combinaison de traitements, de même que la diminution de l'utilisation des ARA pourraient être des indicateurs de qualité d'usage en première intention applicables au cours d'une prochaine étude. L'HTA compliquée de diabète ou d'une insuffisance rénale chronique pourrait aussi faire l'objet d'une attention particulière.

SUMMARY

Overview of the Use of Antihypertensive Agents by Adults Covered by the Québec Public Prescription Drug Insurance Plan

Background

The studies reviewed on the use of antihypertensive drugs raised several issues. These related especially to poor adherence to recommended initial treatments and to the significant decline in persistence with antihypertensive therapy over time of use. Furthermore, no recent data are available on the quality of the use of antihypertensive drugs in Québec even though the population is aging and blood pressure gradually increases with age.

Objectives

The objectives of this study were to provide an overview of the use of antihypertensive drugs from 2007 to 2009 among the beneficiaries of the public prescription drug insurance plan (*régime public d'assurance médicaments*, RPAM) aged 18 years or older, and also to compare the use of antihypertensive drugs against optimal use criteria in order to measure compliance with them.

Methodology

A descriptive, historical cohort study was conducted to achieve these objectives. The information required to carry out this study was drawn from three databases administered by the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ): registration records of individuals covered by the public prescription drug insurance plan, records on pharmaceutical services, and records on medical services billed by procedure. The study population included all Québec residents aged 18 years or older covered by the RPAM. The users of antihypertensive drugs were described, and the treatment for new users with diagnosed hypertension was detailed on the initial treatment date and then 3, 12 and 24 months later. Compliance with two optimal use criteria based on the 2006 Canadian Hypertension Education Program (CHEP) was measured. The first criterion concerned the use of the recommended initial pharmacological treatment. The second criterion assessed the combinations of two antihypertensive agents at 3, 12 and 24 months following the initial pharmacological treatment. Compliance with the first criterion was measured separately in three groups of new users: those with uncomplicated hypertension, those with diabetes, and those with chronic kidney disease but without diabetes. Compliance with the second criterion was measured only for those with uncomplicated hypertension. New users with diagnosed hypertension were considered to have uncomplicated hypertension if they had no history of diabetes, atherosclerotic vascular disease, chronic kidney disease or heart failure.

Results

This study showed that 946,857 people, or 37.3% of the adults covered by the RPAM, used antihypertensive drug, accounting for an annual cost of \$589 million in 2009. Of the 79,181 new users of antihypertensive drugs with diagnosed hypertension from 2007 to 2009, 82.5% were prescribed a single drug as initial treatment. Combination therapy was observed at treatment initiation in 17.5% of new users with diagnosed hypertension and in 37.9% of them two years later. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) and especially angiotensin II receptor blockers (ARBs) were the classes of antihypertensive agents most commonly used during the

three study years. The same two classes were also the most commonly used in combination, especially with diuretics. The proportion of new users receiving ACEIs, ARBs or a diuretic as a combination of two or more antihypertensive agents was 35.1%, 47.9% and 78.8% respectively on the study index date in 2009. At three months, 69.8% of new users were still following their antihypertensive treatment. This proportion remained steady at 12 months (69.1%) and at 24 months (69.2%) after the start of this treatment. From 2007 to 2009, 72.8% of new users with diagnosed uncomplicated hypertension were receiving antihypertensive therapy in compliance with the optimal use criteria based on the CHEP for treatment initiation. This proportion was 62.6% among new users with diagnosed hypertension and diabetes, and 28.2% among new users with diagnosed hypertension and chronic kidney disease but without diabetes. For the three years, the proportion of new users with uncomplicated hypertension was higher for the criterion of compliance with bitherapy. This proportion was 84.0% at 3 months, 82.8% at 12 months and 82.5% at 24 months after treatment initiation. The proportion of new users who were still following their treatment with the initial antihypertensive agent prescribed on the study index date and who had received one or more additional antihypertensive agents of different classes during follow-up gradually rose to 22.6% at 24 months of follow-up. In addition, during the three study years, 55.7% of new users had had three or more medical follow-up visits in the year after treatment initiation.

Conclusion and recommendations

The classes of antihypertensive agents most commonly used in monotherapy during the three study years were ACEIs and especially ARBs. The same two classes were also the most commonly used in combination, especially with diuretics, administered more easily as various fixed-dose formulations. Even if the compliance rates with CHEP criteria were generally high, it would be interesting to conduct a further study to assess a greater interdisciplinary approach would help improve treatment persistence and compliance with CHEP recommendations among new users. The increased use of diuretics and ACEIs, both in monotherapy and in combination therapy, along with the decreased use of ARBs, could serve as quality indicators for first-line use of these drugs in a future study. In addition, hypertension complicated with diabetes or chronic kidney disease could be considered.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AB	Alpha-bloquants
AD	Adhérents
ARA	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
AVC	Accidents vasculaires cérébraux
BB	Bêta-bloquants
BCC	Bloqueurs des canaux calciques
CIM-9	Codes diagnostiques (Classification internationale des maladies, version 9)
DHP	Dihydropyridine
DT	Diurétiques thiazidiques
HAS	Haute Autorité de Santé
HCTZ	Hydrochlorothiazide
HTA	Hypertension artérielle
IDR	Inhibiteurs directs de la rénine
IECA	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
LDA	Longue durée d'action
MCV	Maladies cardiovasculaires
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PA	Personnes âgées de 65 ans ou plus
PAFDR	Prestataires d'une aide financière de dernier recours
PECH	Programme éducatif canadien sur l'hypertension
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RGAM	Régime général d'assurance médicaments
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RSS	Régions sociosanitaires

1 INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est un des principaux facteurs de risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaire prématurée [Lawes *et al.*, 2008; 2006]. Au Québec, l'HTA chez les personnes de 20 ans ou plus est une affection courante dont la prévalence a augmenté de 7,9 % à 13,8 % de 1994 à 2005 selon les données des enquêtes de santé sur la population canadienne. La proportion des consultations liées à l'HTA au cabinet du médecin a pour sa part connu une augmentation significative au Canada, passant de 4,9 % des consultations en 1995 à 6,8 % en 2005 ($p < 0,001$). Cela constituait d'ailleurs le principal motif des consultations en cabinet de médecin au Canada durant la période de 11 ans à l'étude [Hemmelgarn *et al.*, 2008].

Une méta-analyse composée de nombreuses études cliniques à répartition aléatoire a montré que les antihypertenseurs sont associés à une réduction de 22 % à 27 % des événements cardiovasculaires et à une réduction de 10 % de la mortalité [Psaty *et al.*, 2003]. Seulement 17,2 % des Canadiens hypertendus, traités ou non, âgés de 35 à 64 ans avaient une pression artérielle contrôlée aux valeurs cibles de 140/90 mm Hg selon les données d'une enquête canadienne sur la santé réalisée de 1986 à 1992. Le contrôle de la pression artérielle aux valeurs cibles de 140/90 mm Hg était obtenu chez 47,3 % des Canadiens hypertendus traités âgés de 35 à 64 ans, ce qui était mieux mais encore insuffisant [Wolf-Maier *et al.*, 2004]. Une enquête ontarienne menée en 2006 sur la prévalence et le contrôle de l'HTA chez les adultes de 20 à 79 ans a montré que 65,7 % des participants hypertendus étaient traités et avaient une pression artérielle contrôlée à un seuil de 140/90 mm Hg, 14,7 % étaient traités mais n'avaient pas une pression artérielle contrôlée et 19,5 % ne recevaient aucun traitement pharmacologique ou autre pour cette condition [Leenen *et al.*, 2008].

Les études recensées sur l'usage des antihypertenseurs soulignent plusieurs problèmes associés au traitement de l'HTA, malgré la disponibilité de guides cliniques reconnus. Parmi ces problèmes, on note un manque d'observance des traitements initiaux suggérés [Bourgault *et al.*, 2001], un usage trop fréquent de la monothérapie [Cortez-Dias *et al.*, 2009; Hemmelgarn *et al.*, 2008], un usage encore faible des combinaisons à doses fixes¹ [Hemmelgarn *et al.*, 2008], les associations discutables d'antihypertenseurs [Laplane *et al.*, 1998] et l'usage limité des diurétiques chez les diabétiques [McInnis *et al.*, 2008]. Par ailleurs, la persistance à suivre le traitement antihypertenseur décroît notablement avec la durée du traitement [Friedman *et al.*, 2010; Bramlage et Hasford, 2009; Bourgault *et al.*, 2005; Perreault *et al.*, 2005].

L'usage optimal des antihypertenseurs préoccupait le Conseil du médicament, qui en avait fait l'un de ses neuf thèmes prioritaires avant de devenir l'INESSS. On ne dispose d'ailleurs d'aucune donnée récente sur la qualité de l'usage des antihypertenseurs au Québec, et cela malgré le vieillissement de la population québécoise et l'augmentation progressive de la pression artérielle systolique qui se produit avec l'âge.

L'objectif général de la présente étude était de dresser un portrait de l'usage des antihypertenseurs, de 2007 à 2009, chez les bénéficiaires du régime public d'assurance médicaments (RPAM) de 18 ans ou plus. L'objectif secondaire consistait à comparer l'usage des antihypertenseurs à certains critères de bon usage afin d'en estimer la conformité. Ces critères

¹ Les combinaisons à doses fixes d'antihypertenseurs sont des formulations pharmaceutiques contenant deux ingrédients actifs à une teneur spécifiée. Cette formulation pourrait aider certains hypertendus à améliorer leur adhésion au traitement [Khan *et al.*, 2009; 2006].

provenaient des recommandations reconnues du Programme éducatif canadien sur l'HTA de 2006 (PECH). Durant la période à l'étude, cette édition du PECH avait l'avantage d'être connue et de présenter des recommandations inchangées pour les deux critères visés. Les renseignements obtenus au moyen de cette étude pourront favoriser une meilleure prise en charge de l'HTA par les professionnels de la santé du Québec.

2 ÉTAT DES CONNAISSANCES

Traitement de l'hypertension artérielle

Le Programme d'éducation canadien en hypertension (PECH) a été créé en 1999, et ses recommandations ont été mises à jour annuellement par la suite. Ce programme a été conçu pour améliorer la prise en charge clinique de l'HTA et pour réduire ses conséquences sur les maladies cardiovasculaires au Canada [Campbell, 2008]. De 1996 à 2006, une forte augmentation de l'usage des antihypertenseurs a été observée, et ce, pour toutes les classes de médicaments [Hemmelgarn *et al.*, 2008]. Le PECH n'est probablement pas étranger à cette croissance de l'usage des antihypertenseurs. En effet, les recommandations du programme soulignaient l'importance du contrôle strict de la pression artérielle et prescrivaient d'abaisser les valeurs seuils à atteindre notamment chez les sujets atteints de diabète et de maladie rénale chronique, comme cela a été fait ailleurs dans le monde [Van der Wel *et al.*, 2008]. Le changement marqué et prolongé du style de vie demeure la pierre angulaire de la prévention et du contrôle de l'HTA et des maladies cardiovasculaires [Campbell *et al.*, 2009]. Toutefois, la plupart des hypertendus doivent prendre plusieurs antihypertenseurs en plus d'apporter des modifications à leurs habitudes de vie pour atteindre les valeurs cibles du traitement [Khan *et al.*, 2008]. En 2006, la cible du traitement de l'HTA non compliquée était l'atteinte d'une pression systolique et diastolique respectivement inférieure à 140 mm Hg et à 90 mm Hg [Hackam *et al.*, 2010; Khan *et al.*, 2006]. La cible pour le traitement de l'HTA chez les personnes diabétiques et chez celles atteintes d'une maladie rénale chronique était de moins de 130 mm Hg pour la pression systolique et de moins de 80 mm Hg pour la pression diastolique. Les cibles de traitement pour les trois précédentes conditions étaient les mêmes dans les lignes directrices du PECH de 2006 à 2010 [Hackam *et al.*, 2010; Khan *et al.*, 2006].

Les recommandations du PECH ont la particularité d'être peu restrictives, principalement pour le traitement de l'HTA non compliquée (tableau 1). L'inclusion de plusieurs classes d'antihypertenseurs suggérées pour le traitement en première intention de l'HTA non compliquée correspond aux recommandations trouvées dans le guide de la Haute Autorité de Santé (HAS) de France [2005]. Cette dernière instance pondère cependant ses recommandations en fonction de divers aspects, dont le coût du traitement, en sachant que les diurétiques thiazidiques font partie des classes de médicaments dont le coût journalier est le plus faible. Quant au guide du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) du Royaume-Uni de 2006, il recommandait en première intention seulement les bloqueurs des canaux calciques (BCC) et les diurétiques chez les 55 ans ou plus dont le diagnostic d'HTA est récent [NICE, 2006]. Un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) est le choix initial proposé pour les moins de 55 ans. Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) sont la solution de rechange suggérée en cas d'intolérance aux IECA. Ces recommandations demeurent les mêmes dans le guide NICE de 2011 à l'exception, pour les plus de 55 ans, de réserver les diurétiques thiazidiques comme second choix lorsque les BCC ne sont pas souhaitables [NICE, 2011].

Traitement de l'hypertension artérielle non compliquée

L'HTA non compliquée est celle observée chez les personnes sans diabète, angine, antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, antécédent de maladie cérébrovasculaire, maladie rénale chronique ou hypertrophie ventriculaire gauche [Khan *et al.*, 2006]. Pour l'HTA non compliquée comme pour l'HTA accompagnée d'une comorbidité, les recommandations du

PECH sont catégorisées en niveau de preuve A, B, C ou D selon les données accessibles. Un niveau A est accordé aux recommandations les plus sûres et, à l'inverse, un niveau D à celles les moins appuyées par des données probantes. En monothérapie, les diurétiques thiazidiques sont les seuls traitements pharmacologiques initiaux de l'HTA non compliquée diastolique avec ou sans composante systolique chez l'adulte ayant un niveau de preuve A [Rabi *et al.*, 2011; Khan *et al.*, 2006]. Tous les autres traitements de première intention de l'HTA recommandés présentent un niveau de preuve inférieur (niveau B).

Tableau 1 Quelques recommandations du Programme d'éducation canadien sur l'hypertension (PECH) de 2006 et de 2009

Temporalité et nombre d'antihypertenseurs	Type d'hypertendus	PECH 2006	PECH 2009
Traitement initial en monothérapie	HTA non compliquée*	DT [†] , BB, IECA, BCC à LDA ou un ARA (exclusion des BB chez les 60 ans ou plus)	Idem
	Diabétiques ayant un taux normal d'excrétion urinaire d'albumine	IECA, ARA ou un BCC-DHP à LDA, DT	Idem
	Diabétiques ayant une albuminurie	IECA, ARA	Idem
	Atteints d'une maladie chronique des reins sans diabète	IECA ou un ARA	Idem
Combinaisons de deux antihypertenseurs lorsque la cible de pression artérielle est non atteinte avec une monothérapie à dose standard	HTA non compliquée	DT-IECA, DT-ARA, DT-BB, BCC à LDA-IECA, BCC à LDA-ARA ou un BCC-DHP à LDA-BB	Idem plus recommande d'éviter la combinaison IECA-ARA

* L'HTA non compliquée est celle observée chez les personnes sans diabète, angine, antécédent d'infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, antécédent de maladie cérébrovasculaire, maladie rénale chronique ou hypertrophie ventriculaire gauche [Khan *et al.*, 2006].

[†] DT= diurétiques thiazidiques, BB= bêta-bloquants, IECA = inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ARA = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, BCC = bloqueurs des canaux calciques, DHP = dihydropyridine, LDA = longue durée d'action

Ces autres traitements sont les IECA (sauf chez les patients de race noire), les BCC à action prolongée, les ARA et les bêta-bloquants (BB) (chez les moins de 60 ans). Les alpha-bloquants (AB) ne sont pas recommandés en première intention pour le traitement de l'HTA non compliquée (niveau A). Si la pression artérielle n'est pas contrôlée avec un seul antihypertenseur, une combinaison de deux médicaments ou plus parmi ceux suggérés en première intention est recommandée [Rabi *et al.*, 2011; Khan *et al.*, 2006]. Les bithérapies habituellement prescrites incluent un diurétique thiazidique ou un BCC avec un IECA, un ARA ou un BB (niveau B pour la combinaison diurétique thiazidique et BCC-dihydropyridine (DHP), niveau C pour la combinaison BCC-DHP et IECA, et niveau D pour toutes les autres) [Khan *et al.*, 2007]. Certaines combinaisons sont à utiliser avec prudence, comme celle d'un BCC non dihydropyridine et d'un BB (niveau D) [Rabi *et al.*, 2011; Khan *et al.*, 2006] ou généralement à éviter comme celle d'un IECA et d'un ARA (niveau A) [Rabi *et al.*, 2011; Campbell *et al.*, 2009]. La combinaison d'un IECA et d'un ARA ne réduit pas davantage la fréquence des événements cardiovasculaires qu'un IECA seul et occasionne plus d'effets indésirables [Yusuf *et al.*, 2008]. De plus, les combinaisons d'un BB utilisé avec un IECA ou un ARA produisent un effet antihypertenseur inférieur à celui produit par

l'addition de leur effet respectif. Depuis mai 2008, le PECH mentionne qu'une bithérapie est envisageable pour le traitement en première intention si les pressions artérielles systolique et diastolique dépassent la cible respectivement de 20 mm Hg et de 10 mm Hg (niveau C) [Rabi *et al.*, 2011; Khan *et al.*, 2008]. Les recommandations du PECH dans le cas de l'hypertension artérielle non compliquée sont demeurées les mêmes de 2006 à 2009 pour la thérapie initiale à l'aide d'un antihypertenseur et des combinaisons de deux antihypertenseurs proposées lorsque la monothérapie ne permet pas d'atteindre la cible de pression artérielle (tableau 1). Il en était de même pour la monothérapie et la bithérapie subséquente en cas d'échec chez les personnes hypertendues atteintes de diabète et chez les personnes hypertendues atteintes d'une maladie rénale chronique sans diabète.

Les diurétiques thiazidiques ont été le traitement de base de l'HTA dans la plupart des essais cliniques portant sur des événements cardiovasculaires et sur la mortalité de toutes causes [Psaty *et al.*, 2003]. Dans les études recensées par Psaty et ses collaborateurs, de même que, plus récemment, dans celles retenues dans une méta-analyse du groupe Cochrane, les diurétiques demeurent le traitement initial qui présente le plus de preuves de son efficacité en prévention des complications cardiovasculaires de l'HTA [Wright et Musini, 2009; Psaty *et al.*, 2003]. Une controverse existe cependant quant à l'interchangeabilité de la chlorthalidone avec l'hydrochlorothiazide (HCTZ) et à la réduction du risque d'événements cardiovasculaires [Elliott et Grimm, 2008], l'effet documenté de la chlorthalidone étant de 1,5 à 2 fois plus puissant et sa durée d'action beaucoup plus longue que celle de l'HCTZ [Elliott et Grimm, 2008; Ernst *et al.*, 2006]. L'essai clinique *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), qui indique un effet plus favorable de la chlorthalidone par rapport à l'HCTZ quant à la mortalité, présente un problème d'attrition non aléatoire des deux diurétiques [MRFIT Research Group, 1990]. Les participants sous chlorthalidone auraient bénéficié plus souvent que ceux sous HCTZ d'interventions supplémentaires pour atténuer les effets des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (MCV) et de décès [Ernst et Moser, 2009; MRFIT Research Group, 1990]. Une méta-analyse basée sur les essais cliniques ayant évalué l'effet de la chlorthalidone par rapport à celui de l'HCTZ et de l'indapamide a d'ailleurs montré, pour des traitements à faible dose, une fréquence semblable de maladies coronariennes, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), d'événements cardiovasculaires, de mortalité cardiovasculaire et de mortalité de toutes causes [Psaty *et al.*, 2004]. D'autres auteurs ont récemment remis en question l'administration de l'HCTZ en première intention [Messerli *et al.*, 2011]. Leur méta-analyse a montré que la baisse de la pression artérielle des hypertendus ambulatoires traités avec de l'HCTZ à dose quotidienne de 12,5 mg à 25 mg était inférieure à celle obtenue avec les antihypertenseurs des autres classes. La présence d'un risque de biais élevé pour 10 des 14 études retenues par cette méta-analyse et l'exclusion de la littérature grise rendent sujet à caution les résultats rapportés. La plupart des autres critiques concernant les diurétiques thiazidiques portent sur leur profil d'effets indésirables [Ernst et Moser, 2009]. Lorsque utilisés à faible dose, ces médicaments ont cependant montré qu'ils sont généralement bien tolérés [ALLHAT Collaborative Research Group, 2002] et qu'ils améliorent la qualité de vie [Grimm *et al.*, 1997].

Traitement de l'hypertension artérielle chez les personnes atteintes de diabète

Les diabétiques ayant un taux normal d'excrétion urinaire d'albumine devraient être traités en première intention avec un IECA, un ARA, un BCC-DHP ou un diurétique thiazidique (niveau A ou B) [Hackam *et al.*, 2010; Khan *et al.*, 2007]. Si ces médicaments sont contre-indiqués ou ne peuvent être tolérés, un BB cardiosélectif [Khan *et al.*, 2006] ou un BCC non DHP sont des solutions de rechange [Hackam *et al.*, 2010; Khan *et al.*, 2009; Khan *et al.*, 2008; Khan *et al.*,

2007]. Une considération particulière devrait cependant être accordée aux IECA et aux ARA compte tenu des avantages qu'ils présentent pour la santé rénale. Des antihypertenseurs additionnels devraient être utilisés si la cible de pression artérielle n'est pas atteinte avec la monothérapie à dose standard (niveau B). Les médicaments proposés en première intention devraient être ceux qui sont considérés lorsqu'il y a ajout de traitement. Quant aux diabétiques hypertendus ayant une néphropathie (ratio albumine/créatinine de plus de 2,0 mg/mmol chez les hommes et de plus de 2,8 mg/mmol chez les femmes), le PECH recommande de les traiter initialement au moyen d'un IECA ou d'un ARA (niveau A pour les deux) [Hackam *et al.*, 2010; Khan *et al.*, 2006]. Si la cible n'est pas atteinte par un changement des habitudes de vie et l'usage d'un IECA ou d'un ARA, alors l'addition d'un ou de plusieurs médicaments doit être considérée [Hackam *et al.*, 2010; Khan *et al.*, 2007]. Le PECH 2011 comporte des recommandations pharmacologiques simplifiées par rapport aux années précédentes [Rabi *et al.*, 2011]. C'est néanmoins la première fois que l'on y intègre l'antécédent de MCV et les risques de MCV autres que le diabète et l'hypertension. L'autre changement apporté pour les diabétiques hypertendus concerne la combinaison d'un IECA et d'un BCC-DHP jugée dorénavant préférable à la combinaison d'un IECA et d'un diurétique thiazidique [Rabi *et al.*, 2011].

Des craintes ont été soulevées quant aux changements électrolytiques et métaboliques causés par les diurétiques [Ernst et Moser, 2009]. Lors de l'étude ALLHAT, le niveau du cholestérol, la prévalence de l'hypokaliémie (<3,5 mEq/l) et la présence de nouveaux diabétiques ($\geq 7,0$ mmol/l) étaient plus élevés dans le groupe de la chlorthalidone que dans le groupe de l'amlodipine et du lisinopril durant les deux à quatre années de suivi de l'étude [ALLHAT Collaborative Research Group, 2002]. Ces différences métaboliques ne se sont cependant pas traduites en plus d'événements cardiovasculaires ou en mortalité de toutes causes plus élevée dans le groupe de la chlorthalidone par rapport aux deux autres groupes. De plus, la mauvaise adhésion au traitement antihypertenseur dans le groupe de la chlorthalidone (3,8 %, n=71), de l'amlodipine (1,6 %, n=17) et du lisinopril (2,3 %, n=34) était rarement attribuée à des résultats de laboratoire anormaux [ALLHAT Collaborative Research Group, 2002].

Traitement de l'hypertension artérielle chez les personnes atteintes d'une maladie rénale chronique

Selon le PECH, le traitement initial de l'HTA devrait être un IECA (niveau A) ou un ARA (niveau D) en cas d'intolérance aux IECA [Rabi *et al.*, 2011; Khan *et al.*, 2006]. Les diurétiques sont recommandés comme traitement additionnel (niveau D). Pour les patients ayant une maladie rénale chronique et une surcharge volumique, un diurétique de l'anse est une option de traitement. Dans la plupart des cas, un traitement combiné pourrait être nécessaire pour atteindre la cible.

Prévalence de l'utilisation des antihypertenseurs

Une étude descriptive réalisée en 1996 à partir de données représentant la pratique des omnipraticiens de toutes les régions du Québec a permis de décrire le profil de traitement de l'HTA [Laplane *et al.*, 1998]. À cette époque, la moitié (50,2 %) des patients de 21 ans ou plus souffrant d'HTA ne prenaient qu'un seul agent antihypertenseur et 32,9 % en recevaient plus d'un. La répartition des ordonnances par classes d'antihypertenseurs était la suivante : 26,1 % des ordonnances concernaient des BCC, 25,3 % des diurétiques, 24,3 % des IECA, 20 % des BB et 4,3 % d'autres antihypertenseurs. Les diurétiques étaient plus souvent prescrits aux femmes ainsi qu'aux personnes âgées (PA) et moins souvent aux diabétiques et aux personnes atteintes d'une maladie cardiaque athérosclérotique. Les BB étaient moins souvent prescrits aux diabétiques et

aux PA et plus souvent aux personnes ayant une MCAS. Les IECA étaient davantage prescrits aux hommes et aux diabétiques et moins en cas de MCAS alors que l'inverse était observé pour les BCC. Les diurétiques et les IECA étaient souvent associés aux autres classes d'antihypertenseurs. Des associations discutables ont aussi été remarquées, comme celles de deux BCC ou de deux IECA. Cette étude révélait une certaine tendance vers la polythérapie. Toutefois, la combinaison d'un diurétique et d'un BB n'était pas prédominante, contrairement à ce que suggérait le consensus de la Société canadienne d'hypertension artérielle à l'époque [Ogilvie *et al.*, 1993].

En 2006, une enquête a été réalisée spécialement pour décrire le traitement et le contrôle de l'HTA en Ontario [McInnis *et al.*, 2008]. Chez les hypertendus traités aux antihypertenseurs, 51 % prenaient un seul antihypertenseur, 35 % prenaient deux antihypertenseurs et 14 % en prenaient trois ou plus. Le contrôle de l'HTA était légèrement meilleur chez ceux en monothérapie (86 %) par rapport à ceux en polythérapie (80 %). Les comorbidités étaient par contre plus fréquentes chez les hypertendus en polythérapie que chez ceux en monothérapie. Les IECA et les ARA étaient les classes d'antihypertenseurs les plus utilisés en Ontario (71 %), suivis des diurétiques (39 %), des BCC et des BB (chacun 24 %). Les hypertendus ayant des comorbidités utilisaient davantage les diurétiques (52 %) et les BB (41 %); les diabétiques faisaient un usage plus important des IECA et des ARA (82 %) et moins des diurétiques (25 %). En monothérapie, les IECA et les ARA étaient les plus utilisés (62 %) tandis que les BB (13 %), les BCC (10 %) et les diurétiques (14 %) l'étaient beaucoup moins. Les IECA et les ARA étaient également les plus utilisés en polythérapie (80 %), suivis des diurétiques (67 %), des BCC (39 %) et des BB (34 %). Les combinaisons les plus fréquentes étaient un IECA ou un ARA avec un diurétique (51 %), un IECA ou un ARA avec un BCC (21 %) et un BB avec un diurétique (9 %).

La gestion de l'HTA chez les diabétiques en milieu ambulatoire est une préoccupation particulière. En 2006-07, 5,1 % des Canadiens âgés de 20 ans ou plus souffraient à la fois d'HTA et de diabète, 22,7 % des hypertendus étaient atteints de diabète et la plupart des diabétiques souffraient d'HTA (62,8 %) [ASPC, 2010]. À ce titre, l'étude d'Aparasu et Aparasu, menée à partir des données nationales d'une enquête réalisée aux États-Unis en 2003 et 2004, a permis d'observer que, pour 71 % des visites médicales en milieu ambulatoire de patients souffrant de diabète, on trouvait au dossier pharmacologique au moins un médicament antihypertenseur actif, récemment ou anciennement prescrit [Aparasu et Aparasu, 2008]. Les auteurs de cette étude en sont venus à la conclusion que des efforts étaient nécessaires pour accroître l'usage des IECA et des ARA chez les diabétiques. En effet, ces deux médicaments, recommandés en première intention chez les diabétiques, n'apparaissaient en usage respectivement que dans le cas de 36 % et de 19 % des visites médicales des diabétiques ambulatoires.

Persistence au traitement antihypertenseur

La persistance des personnes à prendre leur traitement antihypertenseur a déjà été évaluée au Québec [Perreault *et al.*, 2005]. Pour ce faire, une cohorte de personnes de 50 à 64 ans assurées par le RPAM et nouvellement traitées pour l'HTA entre janvier 1998 et décembre 2000 a été suivie sur une période de trois ans. Après six mois, 75 % des personnes persévéraient à suivre leur traitement antihypertenseur. Cette proportion diminuait à 55 % trois ans après le début du traitement. Au cours de cette étude, un plus grand nombre de visites médicales n'a pas été associé à une meilleure persistance au traitement. Les personnes ayant été hospitalisées étaient par contre plus persistantes à leur traitement que celles qui ne l'avaient pas été.

Une étude rétrospective de cohorte longitudinale réalisée en Europe à partir d'une banque de données a permis de décrire la persistance à suivre le traitement antihypertenseur à une

posologie d'une fois par jour [Vrijens *et al.*, 2008]. Ces données provenaient d'essais cliniques de phase IV menés de 1989 à 2006, auxquels avaient participé 4 783 patients. À 200 jours, 65 % des participants aux essais étaient toujours persistants à leur traitement antihypertenseur. Parmi ceux encore persistants, 90 % étaient également fidèles aux modalités de leur traitement. On constate avec ces données que la persistance demeure le principal problème lié à l'adhésion au traitement antihypertenseur.

Le traitement de l'HTA est balisé par les guides de pratique canadiens. Des données récentes sur l'usage des antihypertenseurs, comportant des comparaisons avec des recommandations des guides thérapeutiques, permettront de combler un vide de renseignements tant quantitatifs que qualitatifs au Québec.

3 OBJECTIFS

L'objectif général de cette étude était de dresser un portrait de l'usage des antihypertenseurs chez les adultes assurés par le RPAM. La période étudiée allait du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2009.

Les objectifs spécifiques étaient de :

- 1) Déterminer le nombre et la proportion de personnes de 18 ans ou plus traitées avec au moins un médicament antihypertenseur selon l'année et les caractéristiques des personnes traitées, de même que le coût annuel des traitements;
- 2) Déterminer la répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'HTA selon leurs caractéristiques sociodémographiques et leurs antécédents de maladie, notamment pour le diabète et la maladie rénale chronique;
- 3) Décrire le traitement des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'HTA selon le nombre d'antihypertenseurs utilisés et la classe d'antihypertenseurs utilisée au premier jour puis 3, 12 et 24 mois plus tard et estimer la persistance au traitement à 3, 12 et 24 mois;
- 4) Pour les nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'HTA, vérifier la conformité de l'usage des antihypertenseurs à deux critères. Le premier critère ciblait les traitements initiaux alors que le second critère visait à vérifier la qualité de l'usage des combinaisons de deux antihypertenseurs à 3, 12 et 24 mois après le début du traitement antihypertenseur.

4 MÉTHODE

4.1 Devis et source des données

Une étude historique descriptive de cohorte a été réalisée afin de répondre aux précédents objectifs. Les renseignements nécessaires à ce projet provenaient de trois banques de données administrées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Les renseignements sur les bénéficiaires provenaient du fichier d'inscription des personnes assurées par la portion publique du RGAM : l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé), le sexe du bénéficiaire, la catégorie d'assuré, les dates de début et de fin de couverture, la date de naissance du bénéficiaire et sa région sociosanitaire de résidence (RSS).

Les renseignements sur les médicaments et les prescripteurs provenaient de la banque de données contenant l'information sur les services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ dans le cadre du RPAM ainsi que du fichier des dispensateurs. Les variables utilisées étaient les suivantes : l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé), la spécialité du prescripteur, la date du service, le code DIN du médicament, la dénomination commune du médicament, la sous-sous-classe AHFS, la quantité de médicament servie, la forme pharmaceutique, la teneur, la durée de traitement pour l'ordonnance, le montant autorisé pour le médicament, le montant accordé pour les frais de service et la somme payée par la RAMQ.

Quant aux renseignements sur les services médicaux reçus, ils provenaient du fichier contenant les demandes de paiement des médecins payés à l'acte et du fichier des dispensateurs. Les variables utilisées étaient les suivantes : l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé), la spécialité du professionnel traitant (omnipraticien, spécialiste), le code diagnostique (CIM-9), le code d'acte et la date à laquelle le service avait été rendu.

Les renseignements provenant des trois banques de données étaient jumelés sur la base de l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé).

4.2 Population et période à l'étude

La population à l'étude incluait tous les Québécois de 18 ans ou plus assurés par le RPAM, ce qui comprend les prestataires d'une aide financière de dernier recours (PAFDR), les personnes âgées de 65 ans ou plus (PA) et les adhérents (AD). Plus particulièrement pour le premier objectif, la population à l'étude était composée de toutes les personnes inscrites au RPAM de façon continue du 1^{er} janvier au 31 décembre de chacune des années étudiées (une période de cinq jours par année sans être assuré au régime était tolérée). Cette population a été décrite pour chacune des trois années du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2009.

Pour les objectifs 2, 3 et 4, la population à l'étude était formée de toutes les personnes ayant un diagnostic d'HTA, qui avaient commencé un nouvel épisode de traitement avec un antihypertenseur entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2009. Un nouvel épisode de traitement a été reconnu lorsqu'une ordonnance d'antihypertenseurs n'était pas devancée par une autre ordonnance d'antihypertenseurs dans les 365 jours précédents. À cet égard, les personnes participant à l'étude devaient avoir été couvertes par le RPAM pour au moins 360 jours au cours des 365 jours précédant la date du début de ce traitement (date index). Pour chaque nouvel utilisateur d'antihypertenseurs, la présence d'un ou de plusieurs des codes CIM-9 de diagnostic d'HTA (401.0 à 401.9, 402.0 à 402.9, 403.0 à 403.9, 404.0 à 404.9, 405.0 à 405.9)

était considérée pourvu que ce ou ces codes aient été inscrits au cours des cinq années précédant la date index.

4.3 Définition des variables à l'étude

Les renseignements nécessaires à la création des variables de l'étude provenaient des sources de données énumérées précédemment.

- *Caractéristiques des utilisateurs prévalents et des nouveaux utilisateurs*

Utilisateurs d'antihypertenseurs (utilisateurs prévalents, oui/non) : Personnes assurées ayant reçu durant l'année à l'étude au moins une ordonnance d'un médicament d'une des dix classes d'antihypertenseurs considérées. Ces personnes devaient avoir été assurées de façon continue au RPAM durant toute l'année étudiée (une période de cinq jours par année sans être assuré au régime était tolérée). La date index correspondait à la date de service de la première ordonnance active relevée durant une année à l'étude. Le 1er janvier de l'année à l'étude devenait la date index pour les ordonnances délivrées avant cette date et qui demeuraient actives en début d'année.

Nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA (nouveaux utilisateurs, oui/non) : Personnes chez qui on ne relevait aucune ordonnance active d'antihypertenseurs au cours des 365 jours ayant précédé la date de service de la première ordonnance. La date de cette première ordonnance facturée au cours de la période à l'étude a été utilisée à titre de référence pour répondre aux trois derniers objectifs (date index). Ces personnes devaient avoir été assurées de façon continue au RPAM durant les 365 jours précédant leur date index (une période de cinq jours par année sans être assuré au régime était tolérée) et avoir reçu au moins un diagnostic d'HTA au cours des cinq années ayant précédé la date index. Un nouvel utilisateur ne pouvait être inclus qu'une seule fois dans l'étude.

Âge, sexe, catégorie d'assuré et région sociosanitaire de résidence (RSS) : L'information sur ces variables a été obtenue à la date index. Si l'information sur la catégorie d'assuré et la RSS n'était pas accessible à cette date, le premier statut rencontré de façon prospective (en premier) ou rétrospective (en deuxième) était utilisé. Différents groupes d'âge ont été créés : 18-29, 30-44, 45-59, 60-74, 75-84 et 85 ans ou plus.

- *Caractéristiques des traitements des utilisateurs prévalents et des nouveaux utilisateurs*

Antihypertenseurs : Les 75 antihypertenseurs inscrits à la Liste de médicaments de la RAMQ, à un moment ou un autre entre le 1er janvier 2006 et le 31 mars 2010, étaient inclus dans l'étude (voir l'annexe I). Ces médicaments étaient répartis en 10 classes.

- Classe 1 Les agonistes alpha-adrénergiques
- Classe 2 Les vasodilatateurs à action directe
- Classe 3 Les alpha-bloquants (AB)
- Classe 4 Les bêta-bloquants (BB)
- Classe 5 Les bloqueurs des canaux calciques (BCC) dihydropyridines (BCC-DHP) et diltiazem et vérapamil (BCC non DHP)
- Classe 6 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)
- Classe 7 Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)
- Classe 8 Les antagonistes des récepteurs de l'aldostérone
- Classe 9 Les inhibiteurs directs de la rénine (IDR)

- Classe 10 Les diurétiques (diurétiques de l'anse, diurétiques épargneurs de potassium, diurétiques thiazidiques, diurétiques apparentés aux thiazidiques, autres diurétiques)

Coûts annuels du traitement : Pour tous les utilisateurs d'antihypertenseurs, la somme des coûts (médicaments, honoraires du pharmacien) engendrés pour chacune des ordonnances d'antihypertenseurs a été calculée pour chacune des années étudiées (pour toutes les classes utilisées).

- *Caractéristiques des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle*

Antécédent de diabète de type 1 ou 2 (oui/non) : La présence d'au moins un code de diagnostic de diabète ou de rétinopathie diabétique (CIM-9 250.0 à 250.9 et 362.0) a été recherchée dans les cinq années précédant la date index pour chaque utilisateur. L'antécédent de diabète pouvait aussi être décelé par la présence d'au moins un médicament indiqué pour le diabète dans les 365 jours précédant la date index.

Antécédent d'une maladie vasculaire athérosclérotique (oui/non) : Les utilisateurs répondant à au moins un des critères suivants avant la date index étaient considérés comme ayant un antécédent de maladie vasculaire athérosclérotique :

- présence d'un diagnostic d'infarctus aigu du myocarde (CIM-9 410.0 à 410.9) ou d'autres formes aiguës ou subaiguës de cardiopathies ischémiques (CIM-9 411.0 à 411.9) dans les cinq années précédentes;
- présence d'un d'infarctus ancien du myocarde (CIM-9 412.0 à 412.9), d'angine de poitrine (CIM-9 413.0 à 413.9), d'athérosclérose coronarienne (CIM-9 414.0), d'anévrisme du cœur (CIM-9 414.1) ou d'une autre forme de cardiopathie ischémique chronique (CIM-9 414.8 à 414.9) dans les cinq années précédentes;
- présence d'un code diagnostique faisant référence à l'athérosclérose (CIM-9 429.2, 437.0, 437.1, 440.0 à 440.9) dans les cinq années précédentes;
- présence d'un diagnostic de maladie cérébrovasculaire (CIM-9 433.0 à 433.9, 434.0 à 434.9, 435.9, 436.9, 437.8 à 437.9) dans les cinq années précédentes;
- présence d'un code d'acte ayant trait à l'angine instable, à un pontage aorto-coronarien ou à l'angioplastie (codes d'actes : 4274, 4313 à 4316, 4351, 4352, 4356, 4357, 4500 à 4511, 4601 à 4605, 4647, 4648, 4650, 4656, 4801 à 4803, 4809 à 4812, 4815 à 4818, 9360) dans les cinq années précédentes;
- présence d'un diagnostic de maladie vasculaire périphérique (CIM-9 443.9) dans les cinq années précédant la date index ou l'usage de la pentoxifylline dans les 365 jours précédant la date index;
- présence d'une ordonnance de clopidogrel ou de nitrates combinés à un BB ou à un BCC (à titre d'indicateur des conditions précédentes) dans les 365 jours précédents².

Antécédent de maladie rénale chronique (oui/non) : Les utilisateurs répondant à au moins un des critères suivants avant la date index étaient considérés comme souffrant d'une maladie rénale chronique :

- présence d'un diagnostic d'insuffisance rénale chronique (CIM-9 585.x) dans les cinq années précédentes;

² Les médicaments hypolipémiants ont été exclus. La forte proportion des nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants (53,9 %) ayant un risque faible ou modéré de maladies cardiovasculaires a motivé ce choix [Guénette *et al.*, 2010].

- présence d'un code d'acte ayant trait à la dialyse ou à l'hémodialyse (147, 283 à 290, 311, 332, 336, 337, 389, 419, 426, 427, 493 à 495, 9291, 15035, 15036, 15040 à 15048, 15050, 15051) dans les cinq années précédentes;
- présence d'une ordonnance d'alfacalcidol, de calcitriol, d'ergocalciférol, de cholécalciférol, de sévélamer ou de calcium (1 200 mg par jour ou plus de calcium élémentaire) dans les 365 jours précédents la date index.

Antécédent d'insuffisance cardiaque (oui/non) : Les utilisateurs étaient considérés comme ayant un antécédent d'insuffisance cardiaque si au moins un code lié à cet état (CIM-9 428.x) était trouvé dans la période de cinq années précédant la date index.

Antécédent d'obésité (oui/non) : Les utilisateurs étaient considérés comme ayant un antécédent d'obésité si au moins un code lié à cet état (CIM-9 278.0 à 278.9) était trouvé dans la période de cinq années précédant la date index.

Hypertension artérielle non compliquée (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA étaient considérés comme ayant une HTA non compliquée en l'absence d'antécédent de diabète, de maladie vasculaire athérosclérotique, de maladie rénale chronique ou d'insuffisance cardiaque.

• *Caractéristiques des prescripteurs*

Discipline du médecin prescripteur de l'ordonnance initiale d'antihypertenseurs : Pour les nouveaux utilisateurs seulement, les médecins prescripteurs à l'origine du traitement antihypertenseur étaient classés selon qu'ils étaient des omnipraticiens, des cardiologues, des endocrinologues ou d'une autre spécialité.

• *Caractéristiques des traitements des nouveaux utilisateurs*

Persistance à prendre un traitement antihypertenseur jusqu'à deux ans : Chez les nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'HTA, une personne était considérée comme persistante à son traitement antihypertenseur à la date évaluée si au moins une ordonnance d'antihypertenseur était active à cette date. La persistance n'a été évaluée que chez les personnes qui étaient toujours assurées et suivies. Ces dates étaient celles observées 3 mois, 12 mois et 24 mois après la date index.

Usage de la stratégie thérapeutique de l'ajout de médicaments (oui/non) : Un nouvel utilisateur ayant un diagnostic d'HTA persistant au premier antihypertenseur était considéré comme ayant reçu la stratégie de l'ajout de médicaments au 3e, 12e ou 24e mois lorsqu'un ou des antihypertenseurs additionnels de classes différentes avaient été ajoutés au traitement prescrit à la date index et qu'ils étaient toujours en usage. Cela incluait le remplacement du premier antihypertenseur par une combinaison à doses fixes dans laquelle on retrouvait le principe actif du traitement initial.

Nombre de visites médicales de suivi (oui/non) : Chez les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA, le nombre total de visites de suivi durant les douze premiers mois suivant la date index a été calculé. Les visites de suivi correspondaient à toutes les visites médicales effectuées en clinique médicale et dans les cliniques externes des centres hospitaliers. Toutes les autres visites étaient exclues, même celles effectuées à l'urgence ou dans d'autres unités de soins des centres hospitaliers.

Combinaison de traitements (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs étaient stratifiés selon qu'ils utilisaient un seul antihypertenseur ou une combinaison de ces médicaments à la date index, puis 3, 12 et 24 mois plus tard. Aux dates d'évaluation, la personne était considérée comme

faisant usage d'une combinaison d'antihypertenseurs lorsqu'elle avait à son dossier deux ordonnances actives (c'est-à-dire que les durées de traitement d'au moins deux ordonnances chevauchaient la date de l'évaluation) pour des médicaments d'au moins deux classes d'antihypertenseurs. Les durées de traitement de chacune des ordonnances étaient multipliées par 1,25 pour permettre un certain jeu relativement à l'observance du traitement. De plus, pour s'assurer qu'il ne s'agissait pas d'un changement d'antihypertenseur, chacune des ordonnances actives à la date d'évaluation devait être répétée au moins une fois dans la période correspondant à 1,25 fois sa durée de traitement. Les formulations combinant deux ingrédients actifs comme pindolol/hydrochlorothiazide (HCTZ), cilazapril/HCTZ, énalapril/HCTZ, lisinopril/HCTZ, périndopril/indapamide, quinapril/HCTZ, ramipril/HCTZ, candésartan/HCTZ, éprosartan/HCTZ, irbesartan/HCTZ, losartan/HCTZ, olméstartan/HCTZ, trandolapril/vérapamil, telmisartan/HCTZ, valsartan/HCTZ, aliskirène/HCTZ, amiloride/HCTZ et spironolactone/HCTZ étaient automatiquement considérées comme l'usage d'une combinaison de traitements (voir l'annexe I pour plus de détails). L'ajout d'une formulation combinant deux ingrédients actifs à une ordonnance d'un de ces mêmes ingrédients était considéré comme une bithérapie et non comme une trithérapie.

- *Critères d'usage optimal*

Usage d'un traitement initial recommandé (oui/non) : Un critère a été utilisé pour évaluer l'usage des nouveaux traitements antihypertenseurs. Ce critère renvoie aux recommandations du PECH de 2006, qui sont les lignes directrices privilégiées au Québec. Ces lignes directrices sont basées sur les meilleures données cliniques.

- Chez les nouveaux utilisateurs ayant une HTA non compliquée, définis dans la présente étude comme étant ceux non atteints de diabète, d'une maladie vasculaire athérosclérotique, d'une maladie rénale chronique ou d'une insuffisance cardiaque, le traitement était jugé conforme à l'amorce du traitement si l'on trouvait :
 - chez les moins de 60 ans : un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide, chlorthalidone, indapamide), un BB, un IECA, un ARA ou un BCC à longue durée d'action;
 - ou
 - chez les 60 ans ou plus : un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide, chlorthalidone, indapamide), un IECA, un ARA ou un BCC à longue durée d'action.
- Chez les nouveaux utilisateurs hypertendus et atteints de diabète, le traitement était jugé conforme à l'amorce du traitement si l'on trouvait :
 - un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide, chlorthalidone, indapamide), un IECA, un ARA ou un BCC-DHP à longue durée d'action.
- Chez les nouveaux utilisateurs hypertendus et atteints d'une maladie rénale chronique, mais sans diabète, le traitement était jugé conforme à l'amorce du traitement si l'on trouvait :
 - un IECA ou un ARA, combiné ou non à un diurétique thiazidique (hydrochlorothiazide, chlorthalidone, indapamide).

Usage d'une combinaison recommandée en bithérapie à 3, 12 et 24 mois (oui/non) : Un critère a été utilisé pour évaluer l'usage des nouveaux traitements antihypertenseurs avec une combinaison de deux médicaments. Ce critère renvoie aux recommandations du PECH de 2006.

- Chez les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA et non atteints de diabète, d'une maladie vasculaire athérosclérotique, d'une maladie rénale chronique ou d'insuffisance cardiaque, le traitement était jugé conforme en bithérapie à 3, 12 et 24 mois si l'on trouvait :
 - un diurétique thiazidique et un IECA;
 - un diurétique thiazidique et un ARA;
 - un diurétique thiazidique et un BB;
 - un BCC à longue durée d'action et un IECA;
 - un BCC à longue durée d'action et un ARA;
 - un BCC-DHP à longue durée d'action et un BB.

4.4 Analyse des données

Une analyse descriptive des utilisateurs d'antihypertenseurs a été effectuée. La prévalence annuelle de l'usage d'antihypertenseurs du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2009 a été calculée et présentée en fonction de la première ordonnance d'antihypertenseur trouvée et selon l'âge, le sexe, la catégorie d'assuré et la région sociosanitaire de résidence de l'utilisateur. Le coût engendré pour chacune des ordonnances d'antihypertenseurs dans l'année suivant la date index a été calculé.

Pour chacune des années, les nouveaux utilisateurs ayant reçu un diagnostic d'HTA dans les cinq années précédant la date index ont été décrits à la date index selon leurs différentes caractéristiques (sexe, âge, catégorie d'assuré, région sociosanitaire de résidence), les antihypertenseurs prescrits comprenant les combinaisons utilisées et le type de médecin prescripteur à l'origine des traitements antihypertenseurs. Toujours pour les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA, la présence d'un diagnostic de maladie vasculaire athérosclérotique, de diabète, de maladie rénale chronique, d'insuffisance cardiaque et d'obésité était évaluée dans les cinq années précédant la date index. De plus, le traitement antihypertenseur des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA a été décrit à 3, 12 et 24 mois suivant la date index.

L'usage ou non de la stratégie thérapeutique de combinaison par les nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'HTA a été décrit, et le nombre total de visites médicales de suivi de ces personnes durant la première année suivant la date index a été calculé. De plus, le nombre et la proportion de traitements reçus par ce type d'utilisateurs ont été calculés tel que définis dans les variables à l'étude. La proportion des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'HTA dont le traitement initial était conforme au premier critère de qualité d'usage a été évaluée. De même, la proportion des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'HTA dont la combinaison de deux antihypertenseurs était conforme au second critère de qualité d'usage à 3, 12 et 24 mois a été évaluée. La proportion de conformité au premier critère a été calculée chez les nouveaux utilisateurs ayant une HTA non compliquée, chez ceux atteints du diabète et chez les nouveaux utilisateurs atteints d'une maladie rénale chronique mais sans diabète. Le second critère de

qualité d'usage n'a été appliqué que chez les nouveaux utilisateurs ayant une HTA non compliquée.

Des moyennes étaient mesurées pour les variables continues tandis que des fréquences relatives étaient mesurées pour les variables discrètes.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC).

5 RÉSULTATS

Pour alléger les tableaux, seuls les résultats des années 2007 et 2009 sont présentés. Ce choix est justifié par la ressemblance des résultats de 2008 avec ceux des deux autres années.

5.1 Description de la population à l'étude

Tableau 2 Répartition de la population à l'étude selon les caractéristiques sociodémographiques et selon l'année

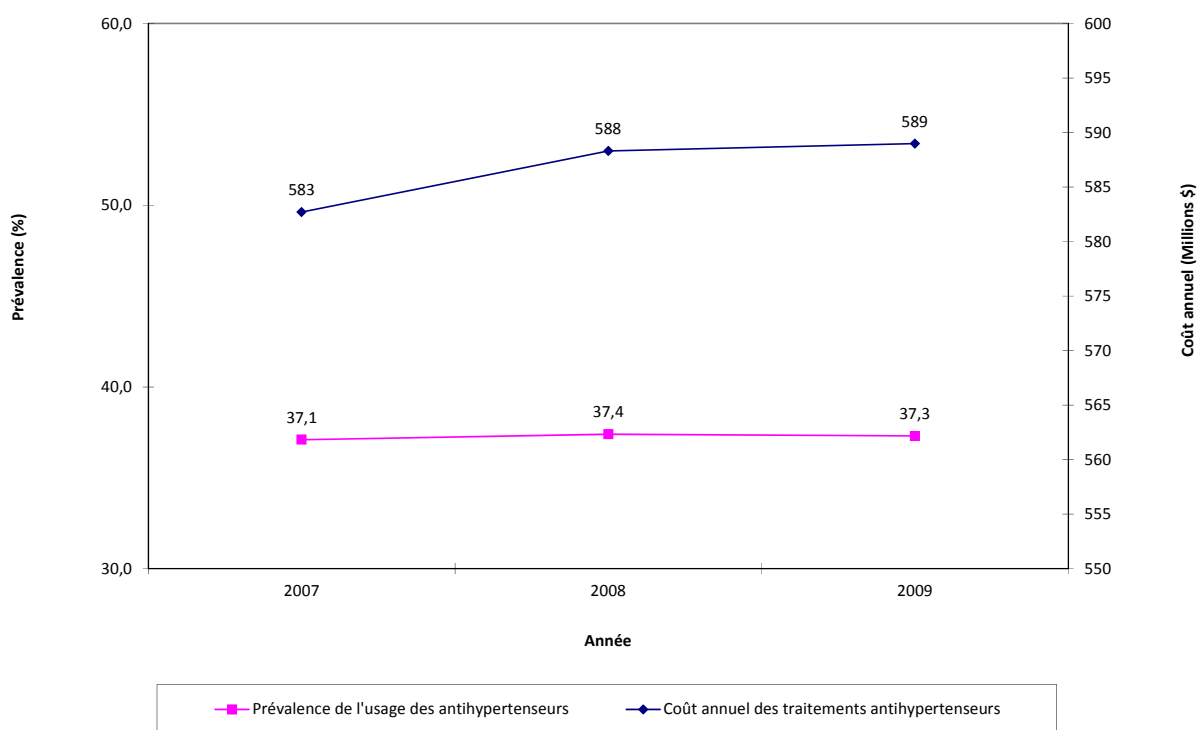
Caractéristiques	Année à l'étude			
	2007		2009	
	N	%	N	%
Âge (ans)				
18-29	308 259	12,8	321 096	12,6
30-44	451 127	18,7	462 750	18,2
45-59	521 716	21,6	552 270	21,7
60-74	721 581	29,9	769 044	30,3
75-84	324 079	13,4	337 996	13,3
≥ 85	85 363	3,5	96 403	3,8
Sexe				
Femme	1 321 989	54,8	1 386 230	54,6
Homme	1 090 136	45,2	1 153 329	45,4
Catégorie d'assuré				
Adhérent	1 148 597	47,6	1 227 021	48,3
Personne âgée	917 456	38,0	974 662	38,4
PAFDR*	346 072	14,3	337 876	13,3
Région				
Inconnue	943	0,0	963	0,0
Bas-Saint-Laurent	76 714	3,2	79 235	3,1
Saguenay-Lac-Saint-Jean	89 693	3,7	93 322	3,7
Québec (Capitale-Nationale)	202 463	8,4	211 845	8,3
Mauricie-Centre-du-Québec	175 735	7,3	183 605	7,2
Estrie	98 908	4,1	105 484	4,2
Montréal	666 128	27,6	688 973	27,1
Outaouais	84 743	3,5	89 088	3,5
Abitibi-Temiscamingue	46 619	1,9	48 128	1,9
Côte-Nord	25 374	1,1	26 229	1,0
Nord-du-Québec, Nunavik, Terres-Cries-de-la-Baie-James	5 199	0,2	5 605	0,2
Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine	44 951	1,9	44 839	1,8
Chaudière-Appalaches	120 341	5,0	126 502	5,0
Laval	110 299	4,6	118 950	4,7
Lanaudière	127 384	5,3	138 921	5,5
Laurentides	152 414	6,3	164 396	6,5
Montréal	384 217	15,9	413 474	16,3
Total	2 412 125	100,0	2 539 559	100,0

*PAFDR = Prestataire de l'aide financière de dernier recours

La population à l'étude a augmenté de 5,3 % durant la période à l'étude passant de 2,4 millions en 2007 à 2,5 millions en 2009 (tableau 2). La répartition de la population à l'étude selon les caractéristiques sociodémographiques a peu varié de 2007 à 2009. En 2009, cette population était composée en majorité de personnes de 45 ans ou plus (69,2 %) et davantage de femmes (54,6 %). Les adhérents étaient de loin la catégorie d'assuré la plus importante (48,3 %), suivie des personnes âgées (38,4 %) et des prestataires d'une aide financière de dernier recours (PAFDR) (13,3 %). La population à l'étude était concentrée à Montréal (27,1 %), dans la Montérégie (16,3 %) et dans la Capitale-Nationale (8,3 %).

5.2 Prévalence de l'usage et coût annuel des antihypertenseurs chez les adultes québécois de 2007 à 2009

Figure 1 Prévalence de l'usage et coût annuel des antihypertenseurs de 2007 à 2009



La prévalence de l'usage des antihypertenseurs chez les adultes assurés par le RPAM est demeurée à environ 37 % durant les trois années à l'étude (figure 1). Le coût annuel de l'usage des antihypertenseurs a quant à lui augmenté légèrement, passant de 583 M \$ en 2007 à 589 M \$ en 2009. Le coût annuel moyen par utilisateur était de 651 \$ en 2007 et de 622 \$ en 2009 compte tenu des nombres d'utilisateurs totaux indiqués au tableau 3.

Tableau 3 Nombre et prévalence (en %) des utilisateurs d'antihypertenseurs selon les caractéristiques sociodémographiques et selon l'année et variation relative (Δ en %) de 2007 à 2009*

Caractéristiques	Année à l'étude				Δ 2007-2009
	2007		2009		
	N	%	N	%	
Âge (ans)					
18-29	4 632	1,5	4 849	1,5	-0,2
30-44	27 432	6,1	26 820	5,8	-4,6
45-59	135 742	26,0	139 590	25,3	-2,8
60-74	411 977	57,1	436 863	56,8	-0,5
75-84	245 963	75,9	258 793	76,6	0,9
≥ 85	69 925	81,9	79 942	82,9	1,2
Sexe					
Femme	520 262	39,4	541 550	39,1	-0,6
Homme	375 409	34,4	405 307	35,1	1,9
Catégorie d'assuré					
Adhérent	192 307	16,7	200 567	16,3	-2,7
Personne âgée	625 446	68,2	666 830	68,4	0,3
PAFDR	77 918	22,5	79 460	23,5	4,4
Région					
Inconnue	384	40,7	397	41,2	1,2
Bas-Saint-Laurent	31 530	41,1	33 297	42,0	2,2
Saguenay-Lac-Saint-Jean	39 323	43,8	41 445	44,4	1,3
Québec (Capitale-Nationale)	82 026	40,5	86 436	40,8	0,7
Mauricie-Centre-du-Québec	70 116	39,9	74 234	40,4	1,3
Estrie	38 558	39,0	40 986	38,9	-0,2
Montréal	218 872	32,9	224 869	32,6	-0,8
Outaouais	28 765	33,9	30 437	34,2	0,8
Abitibi-Temiscamingue	17 477	37,5	18 546	38,5	2,7
Côte-Nord	10 535	41,5	11 085	42,3	1,9
Nord-du-Québec, Nunavik, Terres- Cries-de-la-Baie-James	1 354	26,0	1 502	26,8	2,9
Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine	18 262	40,6	18 879	42,1	3,6
Chaudière-Appalaches	49 686	41,3	52 512	41,5	0,5
Laval	41 785	37,9	44 994	37,8	-0,2
Lanaudière	48 016	37,7	52 616	37,9	0,5
Laurentides	53 919	35,4	58 357	35,5	0,3
Montréalégie	145 063	37,8	156 265	37,8	0,1
Total	895 671	37,1	946 857	37,3	0,5

* Une même personne peut avoir contribué pour différentes années.

Il y avait 895 671 utilisateurs d'antihypertenseurs en 2007 et 946 857 en 2009, soit une augmentation de 5,7 % (tableau 3). La variation de 2007 à 2009 de la répartition des utilisateurs selon les caractéristiques sociodémographiques était plutôt faible. Les principales variations de 2007 à 2009 dans la prévalence d'usage étaient observables chez les 30 à 44 ans (-4,6 %), les PAFDR (+4,4 %) et les résidents des régions Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine (+3,6 %), Nord-du-Québec, Nunavik et Terres-Cries-de-la-Baie-James (+2,9 %). En 2009, la proportion des personnes de 85 ans ou plus ayant utilisé au moins un antihypertenseur était de 82,9 %. Cette proportion par strate d'âge diminuait à 76,6 % chez les 75 à 84 ans et à 56,8 % chez les 60 à 74 ans. Chez les

femmes, 39,1 % étaient des utilisatrices. Cette proportion était de 35,1 % chez les hommes. La prévalence d'utilisation était au moins trois fois plus élevée chez les personnes âgées (68,4 %) par rapport à celle des deux autres catégories d'assurés. La région où l'on remarquait la plus forte proportion d'utilisateurs était celle du Saguenay-Lac-Saint-Jean (44,4 %) alors que les plus faibles proportions d'utilisateurs se trouvaient dans la région de Montréal (32,6 %) et dans celle regroupant le Nord-du-Québec, le Nunavik et les Terres-Cries-de-la-Baie-James (26,8 %).

5.3 Description des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle et de leur traitement

Tableau 4 Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon les caractéristiques sociodémographiques et selon l'année

Caractéristiques	Année à l'étude				Total	
	2007		2009			
	N	%	N	%	N	%
Âge (ans)						
18-29	343	1,2	319	1,3	983	1,2
30-44	2 010	7,0	1 636	6,8	5 447	6,9
45-59	6 555	22,9	5 536	23,0	18 184	23,0
60-74	12 823	44,8	10 859	45,1	35 430	44,7
75-84	5 589	19,5	4 515	18,8	15 228	19,2
≥ 85	1 308	4,6	1 200	5,0	3 909	4,9
Sexe						
Femme	15 652	54,7	13 176	54,8	43 256	54,6
Homme	12 976	45,3	10 889	45,2	35 925	45,4
Catégorie d'assuré						
Adhérent	9 289	32,4	8 097	33,6	26 021	32,9
Personne âgée	16 215	56,6	13 566	56,4	44 797	56,6
PAFDR	3 124	10,9	2 402	10,0	8 363	10,6
Région						
Inconnue	12	0,0	11	0,0	33	0,0
Bas-Saint-Laurent	818	2,9	759	3,2	2 377	3,0
Saguenay-Lac-Saint-Jean	1 020	3,6	920	3,8	2 916	3,7
Québec (Capitale-Nationale)	2 443	8,5	2 205	9,2	6 951	8,8
Mauricie-Centre-du-Québec	1 836	6,4	1 549	6,4	5 133	6,5
Estrie	999	3,5	890	3,7	2 799	3,5
Montréal	8 502	29,7	6 837	28,4	23 174	29,3
Outaouais	950	3,3	798	3,3	2 616	3,3
Abitibi-Temiscamingue	442	1,5	405	1,7	1 286	1,6
Côte-Nord	240	0,8	204	0,8	635	0,8
Nord du Québec, Nunavik, Terres-Cries-de-la-Baie-James	26	0,1	26	0,1	76	0,1
Gaspésie-Îles-de-la-Madeleine	382	1,3	353	1,5	1 070	1,4
Chaudière-Appalaches	1 442	5,0	1 218	5,1	4 017	5,1
Laval	1 377	4,8	1 205	5,0	3 953	5,0
Lanaudière	1 485	5,2	1 234	5,1	4 056	5,1
Laurentides	1 917	6,7	1 526	6,3	5 213	6,6
Montréal	4 737	16,5	3 925	16,3	12 876	16,3
Total	28 628	100,0	24 065	100,0	79 181	100,0

*PAFDR = Prestataire de l'aide financière de dernier recours

Le nombre de nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs était de 28 628 et de 24 065 respectivement pour les années 2007 et 2009, ce qui représente un total de 79 181 pour les trois années à l'étude (tableau 4). Ce nombre de nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA équivalait à 41,4 % des 191 139 nouveaux utilisateurs, considérés indistinctement de leur diagnostic. On remarque, au tableau 4, une grande similitude entre les années dans la répartition des nouveaux utilisateurs selon les caractéristiques sociodémographiques étudiées. En 2009, les nouveaux utilisateurs étaient surtout des personnes de 60 ans ou plus (68,9 %). Les femmes formaient 54,8 % des nouveaux utilisateurs tandis que les adhérents et les PAFDR totalisaient moins de la moitié des nouveaux utilisateurs (43,6 %).

Tableau 5 Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon certains antécédents, le type de médecin qui a commencé le traitement antihypertenseur et l'année

Caractéristiques	Année à l'étude				Total	
	2007		2009			
	N	%	N	%	N	%
Antécédent de diabète de type 1 ou 2						
Oui	4 336	15,1	3 618	15,0	11 928	15,1
Non	24 292	84,9	20 447	85,0	67 253	84,9
Antécédent de MVAS[†]						
Oui	7 262	25,4	5 771	24,0	19 606	24,8
Non	21 366	74,6	18 294	76,0	59 575	75,2
Antécédent de maladie rénale chronique						
Oui	334	1,2	303	1,3	965	1,2
Non	28 294	98,8	23 762	98,7	78 216	98,8
Antécédent d'insuffisance cardiaque						
Oui	974	3,4	802	3,3	2 685	3,4
Non	27 654	96,6	23 263	96,7	76 496	96,6
Antécédent d'obésité						
Oui	2 300	8,0	1 755	7,3	6 108	7,7
Non	26 328	92,0	22 310	92,7	73 073	92,3
Médecin qui est à l'origine du traitement						
Omnipraticien	23 357	81,6	19 579	81,4	64 371	81,3
Cardiologue	1 783	6,2	1 428	5,9	4 849	6,1
Endocrinologue	212	0,7	198	0,8	604	0,8
Autres	3 208	11,2	2 802	11,6	9 171	11,6
Plus d'un médecin	68	0,2	58	0,2	186	0,2
Total	28 628	100,0	24 065	100,0	79 181	100,0

* MVAS = Maladie vasculaire athérosclérotique

La répartition des nouveaux utilisateurs selon certains antécédents et le type de médecin à l'origine du traitement antihypertenseur était très semblable en 2007 et en 2009 (tableau 5). Lorsque l'on s'attarde aux données de 2009, on constate que la présence d'antécédents de MVAS, de diabète de type 1 ou 2, d'insuffisance cardiaque ou de maladie rénale était observable, respectivement, chez 24,0 %, 15,0 %, 3,3 % et 1,3 % des nouveaux utilisateurs. Quant au diagnostic d'obésité cette même année, il a été trouvé chez 7,3 % des nouveaux utilisateurs. Les médecins prescripteurs de l'ordonnance initiale d'antihypertenseurs étaient majoritairement des omnipraticiens (81,4 %), les cardiologues n'ayant prescrit que 5,9 % de ces traitements pharmacologiques.

5.4 Description des traitements antihypertenseurs et du suivi médical des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle

Tableau 6 Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon la classe de l'antihypertenseur reçu à l'amorce du traitement et selon l'année où celui-ci a été commencé

Classes d'antihypertenseurs reçues	Année de l'amorce du traitement				Total	
	2007		2009			
	N	%	N	%	N	%
Agonistes alpha-adrénergiques	220	0,8	251	1,0	711	0,9
Vasodilatateurs à action directe	5	0,0	2	0,0	10	0,0
Alpha-bloquants (AB)	52	0,2	37	0,2	122	0,2
Bêta-bloquants (BB)	3 263	11,4	2 517	10,5	8 722	11,0
Bloqueurs des canaux calciques (BCC)	3 706	12,9	3 131	13,0	10 227	12,9
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)	5 559	19,4	4 195	17,4	14 289	18,0
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)	6 163	21,5	6 001	24,9	18 528	23,4
Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone	44	0,2	25	0,1	112	0,1
Inhibiteurs directs de la rénine	0	0,0	14	0,1	14	0,0
Diurétiques	4 783	16,7	3 572	14,8	12 563	15,9
Combinaison de 2 antihypertenseurs	4 021	14,0	3 559	14,8	11 490	14,5
Combinaison de 3 antihypertenseurs ou +	812	2,8	761	3,2	2 393	3,0
Total	28 628	100,0	24 065	100,0	79 181	100,0

Tableau 7 Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon la classe de l'antihypertenseur reçu à l'amorce du traitement puis 3, 12 et 24 mois après

Classes d'antihypertenseurs reçues*	Moment par rapport à l'amorce du traitement							
	Date index		3 mois		12 mois		24 mois	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Agonistes alpha-adrénergiques	711	0,9	210	0,4	105	0,3	52	0,2
Vasodilatateurs à action directe	10	0,0	0	0,0	2	0,0	0	0,0
Alpha-bloquants (AB)	122	0,2	56	0,1	40	0,1	16	0,1
Bêta-bloquants (BB)	8 722	11,0	5 133	9,3	3 546	8,6	1 859	8,0
Bloqueurs des canaux calciques (BCC)	10 227	12,9	6 612	12,0	4 648	11,2	2 512	10,8
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)	14 289	18,0	9 267	16,8	5 837	14,1	3 007	12,9
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)	18 528	23,4	12 463	22,6	8 718	21,0	4 377	18,8
Antagonistes des récepteurs de l'aldostérone	112	0,1	62	0,1	45	0,1	23	0,1
Inhibiteurs directs de la rénine	14	0,0	10	0,0	3	0,0	9	0,0
Diurétiques	12 563	15,9	6 547	11,9	4 030	9,7	1 987	8,5
Combinaison de 2 antihypertenseurs	11 490	14,5	10 979	19,9	10 612	25,6	6 707	28,8
Combinaison de 3 antihypertenseurs ou +	2 393	3,0	2 390	4,3	2 822	6,8	2 120	9,1
Combinaison non vérifiable	0	0,0	1 401	2,5	1 033	2,5	608	2,6
Total	79 181	100,0	55 130	100,0	41 441	100,0	23 277	100,0

* Chez les personnes toujours assurées et suivies à 3, 12 et 24 mois suivant l'amorce du traitement, et qui avaient au moins une ordonnance active d'antihypertenseur aux dates d'évaluation. Le 31 mars 2010 constituait la date limite du suivi compte tenu des données sur les services pharmaceutiques accessibles au cours de la réalisation de l'étude.

À la date index pour les trois années, 82,5 % des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA étaient en monothérapie. Les traitements initiaux les plus fréquents utilisaient les ARA (23,4 %), les IECA (18,0 %), les diurétiques (15,9 %) et les BCC (12,9 %) (tableau 6). Les BB suivaient avec 11,0 % des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA. Les combinaisons de deux antihypertenseurs et celles de trois antihypertenseurs ou plus représentaient respectivement 14,5 % et 3,0 % des traitements antihypertenseurs des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA pour les trois années étudiées. La répartition des nouveaux utilisateurs en 2009 par rapport à celle des deux années précédentes montrait une baisse de l'usage des IECA et des diurétiques alors que, pour les ARA, on constatait plutôt une hausse.

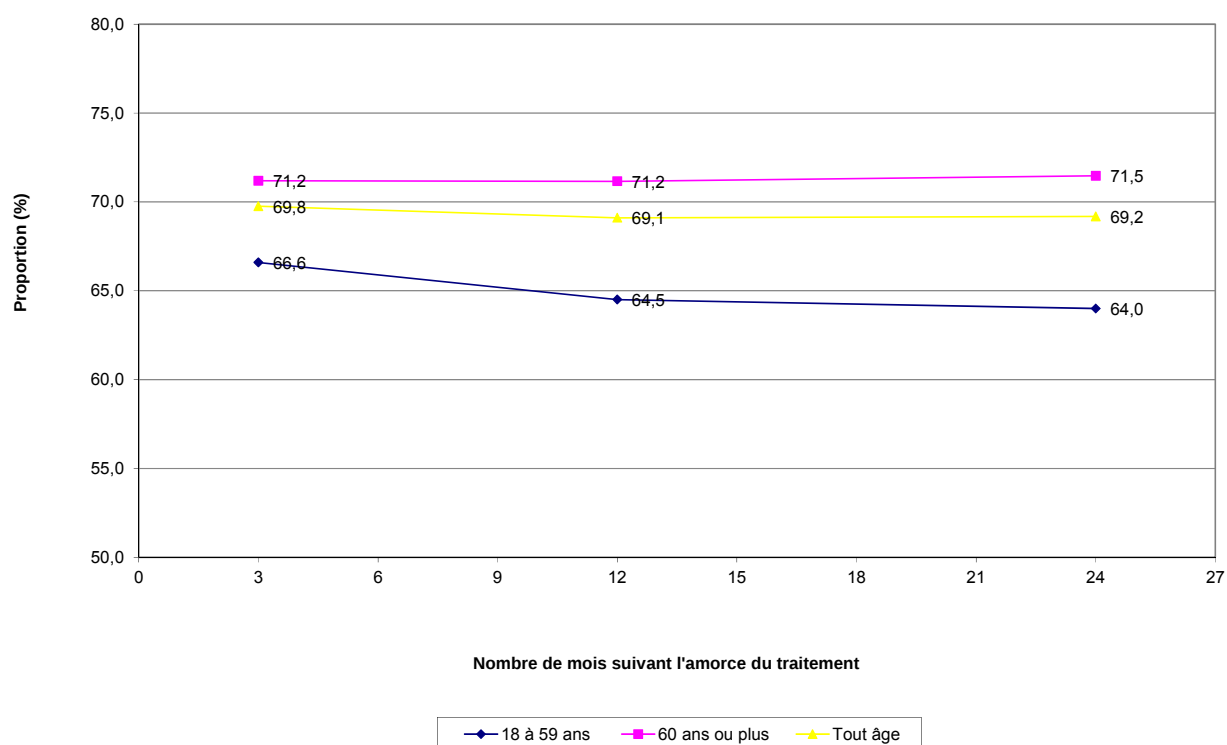
À trois mois, les nouveaux utilisateurs toujours assurés et suivis ayant au moins une ordonnance active d'antihypertenseur utilisaient en monothérapie soit un ARA (22,6 %), un IECA (16,8 %), un BCC (12,0 %), un diurétique (11,9 %) ou un BB (9,3 %) (tableau 7). La bithérapie et l'usage de trois antihypertenseurs ou plus concernaient respectivement 19,9 % et 4,3 % des nouveaux utilisateurs trois mois après l'amorce du traitement.

À 12 et 24 mois, la proportion par classe d'antihypertenseur des nouveaux utilisateurs toujours assurés et suivis ayant au moins une ordonnance active d'antihypertenseur en monothérapie diminuait généralement par rapport à celle observée à 3 mois. Les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA et qui avaient une combinaison de traitements représentaient une proportion de 24,2 %, 32,4 % et 37,9 % des nouveaux utilisateurs toujours assurés et suivis ayant au moins une ordonnance active d'antihypertenseur respectivement à 3, 12 et 24 mois suivant l'amorce du traitement.

La combinaison non vérifiable correspondait aux ordonnances d'antihypertenseurs actives à une date d'observation dont on ne pouvait retrouver une répétition par la suite chez un même patient faute de disposer d'un suivi suffisant. L'impossibilité de vérifier si une combinaison de traitements était volontaire ou plutôt le signe d'une substitution ne touchait toutefois qu'une proportion faible des nouveaux utilisateurs à 3 (2,5 %), 12 (2,5 %) et 24 mois (2,6 %) suivant l'amorce du traitement.

Par ailleurs, à chacune des dates d'évaluation, plus de 98 % des nouveaux utilisateurs d'un diurétique thiazidique en recevaient une faible dose (données non présentées dans les tableaux). Les diurétiques à faible dose concernaient des ordonnances d'HCTZ à moins de 50 mg/jour, de chlorthalidone à moins de 50 mg/jour ou d'indapamide à moins de 5 mg/jour.

Figure 2 Proportion des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle, qui sont toujours assurés et suivis et qui ont au moins une ordonnance active d'antihypertenseur à 3, 12 et 24 mois suivant l'amorce du traitement, selon l'âge



En moyenne, 69,8 % des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA toujours assurés et suivis avaient au moins une ordonnance active d'un antihypertenseur 3 mois suivant l'amorce du traitement (figure 2). Par la suite, la proportion des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA et toujours persistants au traitement restait stable à 12 (69,1 %) et à 24 mois (69,2 %) suivant l'amorce du traitement. Les proportions de nouveaux utilisateurs de 60 ans ou plus persistant à suivre leur traitement étaient plus élevées et aussi plus stables (71,2 % à 71,5 %) que celles observées chez les nouveaux utilisateurs de 59 ans ou moins (66,6 % à 64,0 %).

Tableau 8 Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon les combinaisons reçues à la date index puis à 3, 12 et 24 mois suivant l'amorce du traitement

Combinaisons d'antihypertenseurs reçues*	Moment par rapport à l'amorce du traitement							
	Date index		3 mois		12 mois		24 mois	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Combinaisons de deux médicaments								
ARA + Diurétique	5 069	36,5	4 987	37,3	4 896	36,4	3 048	34,5
IECA + Diurétique	1 974	14,2	1 988	14,9	1 775	13,2	1 126	12,8
BB + IECA	1 277	9,2	1 010	7,6	872	6,5	482	5,5
BCC + Diurétique	597	4,3	592	4,4	620	4,6	367	4,2
BB + Diurétique	519	3,7	472	3,5	423	3,1	275	3,1
BCC + IECA	448	3,2	509	3,8	489	3,6	335	3,8
BB + BCC	406	2,9	379	2,8	363	2,7	257	2,9
Autres	1 200	8,6	3 432	25,7	3 996	29,7	2 937	33,3
Combinaisons de trois médicaments ou plus								
BB + IECA + Diurétique	472	3,4	420	3,1	387	2,9	269	3,0
BCC + ARA + Diurétique	424	3,1	541	4,0	738	5,5	566	6,4
BCC + IECA + Diurétique	268	1,9	291	2,2	336	2,5	265	3,0
BB + ARA + Diurétique	234	1,7	256	1,9	344	2,6	276	3,1
BB + BCC + IECA	118	0,8	111	0,8	126	0,9	95	1,1
BB + BCC + IECA + Diurétique	115	0,8	116	0,9	139	1,0	94	1,1
BB + BCC + ARA + Diurétique	113	0,8	107	0,8	172	1,3	121	1,4
BB + BCC + Diurétique	88	0,6	83	0,6	90	0,7	62	0,7
Autres	561	4,0	465	3,5	490	3,6	372	4,2
Total	13 883	100,0	13 369	100,0	13 434	100,0	8 827	100,0

* Classes d'antihypertenseurs : bêta-bloquants (BB), bloqueurs des canaux calciques (BCC), inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)

Les combinaisons observées de deux antihypertenseurs étaient principalement un ARA et un diurétique (36,5 %), un IECA associé à un diurétique (14,2 %) et un BB et un IECA (9,2 %) prescrits aux nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA à la date index (tableau 8). Les trois mêmes combinaisons de deux antihypertenseurs se retrouvaient le plus fréquemment à 3, 12 et 24 mois après le début du traitement antihypertenseur. L'ordre d'importance de ces combinaisons demeurait inchangé 24 mois après l'amorce du traitement.

Quant aux combinaisons de trois médicaments ou plus à la date index, elles impliquaient la plupart du temps un diurétique associé soit à un BB et un IECA (3,4 %), soit à un BCC et un ARA (3,1 %), soit à un BCC et un IECA (1,9 %) ou soit à un BB et un ARA (1,7 %) (tableau 8). Les quatre mêmes trithérapies demeuraient les plus utilisées à 3, 12 et 24 mois suivant l'amorce du traitement antihypertenseur, quoique l'on ait observé une faible baisse progressive de l'usage de l'association BB, IECA et d'un diurétique et une augmentation des trois autres associations.

Les combinaisons à doses fixes étaient prescrites à 52,2 % de tous les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA dont le traitement était combiné à la date index (données non présentées dans les tableaux). Cette proportion demeurait plutôt stable par la suite avec une valeur de 51,3 % observée 24 mois suivant l'amorce du traitement. La répartition des utilisateurs d'une combinaison à doses fixes selon le type de combinaison indiquait que les ARA combinés à un diurétique et les IECA combinés à un diurétique constituaient les options privilégiées indépendamment de l'année ou du temps suivant l'amorce du traitement antihypertenseur. En effet, les combinaisons à doses fixes d'un ARA et d'un diurétique se trouvaient chez 74,7 % des participants à l'étude et celles d'un IECA et d'un diurétique chez 19,1 % des nouveaux utilisateurs recevant une combinaison d'antihypertenseurs à doses fixes à la date index. La proportion des utilisateurs en polythérapie antihypertensive recevant une combinaison à doses fixes d'un diurétique et d'un ARA augmentait par la suite pour atteindre 78,9 %, 24 mois après l'amorce du traitement. La proportion observée pour les combinaisons à doses fixes impliquant un IECA et un diurétique s'élevait à 19,2 % à 24 mois. Parmi les autres combinaisons à doses fixes utilisées, celles associant deux diurétiques ont montré une baisse de 6,0 % à 1,9 % de la proportion des nouveaux utilisateurs ayant une combinaison à doses fixes de la date index au 24^e mois suivant l'amorce du traitement.

Par ailleurs, la proportion de nouveaux utilisateurs recevant un BB, un BCC, un IECA, un ARA ou un diurétique dans une combinaison de deux antihypertenseurs ou plus représentait respectivement 28,7 %, 22,7 %, 37,1 %, 45,9 % et 78,0 % à la date index en 2007 (données non présentées dans les tableaux). Ces statistiques à la date index en 2009 étaient, dans le même ordre d'apparition, de 27,0 %, 24,1 %, 35,1 %, 47,9 % et de 78,8 %. Il a été observé que, 24 mois suivant la date index, la proportion de nouveaux utilisateurs recevant un BB, un BCC, un IECA, un ARA ou un diurétique dans une combinaison de deux antihypertenseurs ou plus concernait respectivement 28,2 %, 30,9 %, 32,2 %, 55,6 % et 77,3 %. Quant aux nouveaux utilisateurs qui recevaient simultanément un IECA et un ARA, ils représentaient 0,5 % et 0,2 % de tous les nouveaux utilisateurs à qui on avait prescrit une combinaison de deux antihypertenseurs ou plus à la date index et 24 mois suivant celle-ci (données non présentées dans les tableaux).

Tableau 9 Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon l'usage ou non de la stratégie d'ajout de traitement et le nombre de visites médicales durant l'année suivant l'amorce du traitement

Conditions	2007		2009		Total (2007, 2008, 2009)	
	N	%	N	%	N	%
Utilisation d'une stratégie d'ajout*						
À 3 mois						
Oui	1 876	9,7	1 521	9,3	5 101	9,5
Non	17 467	90,3	14 850	90,7	48 628	90,5
À 12 mois						
Oui	3 422	18,2	674	16,4	7 134	17,7
Non	15 410	81,8	3 437	83,6	33 274	82,4
À 24 mois						
Oui	4 221	23,1	—	—	5 130	22,6
Non	14 066	76,9	—	—	17 539	77,4
Nombre de visites médicales						
≥ 3	14 789	51,7	13 909	57,8	44 084	55,7
< 3	13 839	48,3	10 156	42,2	35 097	44,3

* Évaluée seulement chez les nouveaux utilisateurs toujours persistants au premier antihypertenseur à 3, 12 ou 24 mois suivant l'amorce du traitement

La proportion des nouveaux utilisateurs persistants au premier antihypertenseur prescrit à la date index et qui ont commencé à prendre un ou des antihypertenseurs additionnels de classes différentes en cours de suivi a plus que doublé du 3^e au 24^e mois de suivi (tableau 9). Pour les trois années, on a estimé à 9,5 % la proportion des nouveaux utilisateurs concernés par la stratégie d'ajout à trois mois suivant l'amorce du traitement. Cette proportion avait augmenté à 22,6 % pour ceux qui ont pu être suivis 24 mois après la date index.

Globalement, le nombre total de visites médicales effectuées en clinique médicale et dans les cliniques externes des centres hospitaliers et survenues durant les 12 premiers mois suivant la date index était de trois visites ou plus chez 55,7 % des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA. L'augmentation relative de la proportion des nouveaux utilisateurs ayant trois visites ou plus a été de 11,8 % de 2007 à 2009 (de 51,7 % à 57,8 %).

5.5 Qualité de l'usage des antihypertenseurs chez les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle

Tableau 10 Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon la conformité de leur traitement aux critères d'usage optimal basés sur le PECH* 2006 et selon l'année à l'étude

Conformité du traitement aux critères d'usage optimal selon la situation	Année à l'étude				Total	
	2007		2009		(2007, 2008, 2009)	
	N	%	N	%	N	%
Traitement initial en monothérapie						
Hypertension non compliquée†						
Conforme	13 165	73,0	11 304	73,1	36 622	72,8
Non conforme	4 871	27,0	4 149	26,9	13 654	27,2
Hypertension en présence de diabète						
Conforme	2 734	63,1	2 250	62,2	7 463	62,6
Non conforme	1 602	36,9	1 368	37,8	4 465	37,4
Hypertension avec maladie rénale sans diabète						
Conforme	67	27,8	58	27,9	193	28,2
Non conforme	174	72,2	150	72,1	492	71,8
Combinaisons de deux antihypertenseurs‡						
À 3 mois						
Conforme	2 034	82,3	1 856	85,0	5 868	84,0
Non conforme	436	17,7	328	15,0	1 114	16,0
À 12 mois						
Conforme	2 602	82,1	555	84,6	5 651	82,8
Non conforme	566	17,9	101	15,4	1 176	17,2
À 24 mois						
Conforme	2 897	81,7	—	—	3 634	82,5
Non conforme	650	18,3	—	—	772	17,5

* PECH ou Programme éducatif canadien sur l'hypertension artérielle de 2006

† Un nouvel utilisateur d'antihypertenseur était considéré comme ayant une hypertension artérielle non compliquée en l'absence d'antécédent de diabète, de maladie vasculaire athérosclérotique, de maladie rénale chronique ou d'insuffisance cardiaque.

‡ Chez les nouveaux utilisateurs ayant une hypertension artérielle non compliquée

À l'amorce du traitement, 50 276 (63,5 %) des 79 181 nouveaux utilisateurs identifiés de 2007 à 2009 ayant un diagnostic d'HTA avaient une condition non compliquée. Selon le critère basé sur les recommandations du PECH, le traitement était jugé conforme à son amorce pour chacune des trois années, chez 72,8 % des nouveaux utilisateurs diagnostiqués hypertendus ayant une HTA non compliquée (tableau 10). Les proportions de conformité au critère demeuraient plutôt stables d'une année d'amorce du traitement à l'autre chez les nouveaux utilisateurs ayant une HTA non compliquée.

En présence de diabète, la proportion de conformité moyenne pour les trois années à l'amorce du traitement était de 62,6 % chez les diabétiques représentant 11 928 (15,1 %) des 79 181 nouveaux utilisateurs ayant reçu un diagnostic d'HTA. La proportion de conformité était encore une fois semblable d'une année d'étude à l'autre avec des résultats variant de 62,2 % à 63,1 %.

La proportion de conformité était en moyenne de 28,2 % selon le premier critère pour les trois années à l'étude chez les 685 nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA et atteints d'une maladie rénale chronique sans diabète. La proportion de conformité obtenue pour 2008 (28,8 %) dépassait légèrement celle obtenue en 2007 (27,8 %) et 2009 (27,9 %). Les 685 nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA et atteints d'une maladie rénale chronique sans diabète représentaient 0,9 % des 79 181 nouveaux utilisateurs identifiés. À la fois par année et pour les 3 années réunies, l'usage d'une combinaison recommandée en bithérapie à 3, 12 et 24 mois était conforme chez un peu plus de 4 nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA sur 5 selon le critère basé sur le PECH.

6 DISCUSSION

Utilisateurs et nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs

La présente étude montre que 946 857 personnes, soit 37,3 % des adultes assurés par le RPAM, utilisaient en 2009 un médicament de la classe des antihypertenseurs. Durant les trois années à l'étude, la prévalence des utilisateurs d'antihypertenseurs était plus élevée chez les femmes que chez les hommes et elle augmentait selon l'âge des utilisateurs d'antihypertenseurs. Une enquête réalisée en Ontario d'avril à novembre 2006 à partir d'un échantillon aléatoire de ménages a aussi montré l'effet de l'âge sur la prévalence de l'hypertension [Leenen *et al.*, 2008]. La prévalence de l'hypertension chez les personnes ayant participé à l'enquête, âgées de 60 à 79 ans et de 40 à 59 ans était respectivement 31,2 et 8,3 fois plus élevée par rapport à celle observée chez les personnes de 20 à 39 ans. Par contre, la prévalence de l'hypertension observée en Ontario en 2006 chez les hommes était 1,5 fois supérieure à celle observée chez les femmes.

Dans notre étude de 2007 à 2009, un peu plus de 79 000 personnes étaient des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'HTA. La MVA et le diabète de type 1 ou 2 étaient les principaux antécédents parmi ceux recherchés chez les nouveaux utilisateurs. Une étude québécoise de 1996 décrivant le traitement de l'HTA chez des personnes de 21 ans ou plus a rapporté des résultats similaires quant aux antécédents [Laplante *et al.*, 1998]. Ainsi, la maladie cardiaque athérosclérotique et le diabète de type 1 et 2 étaient aussi les deux antécédents les plus fréquemment rapportés chez les hypertendus vus par les omnipraticiens participants en 1996. Dix ans plus tard, la proportion de nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'HTA et un antécédent de diabète de type 1 ou 2 était plus élevée au Canada qu'au Québec [ASPC, 2010]. L'absence des données du Nunavut et du Québec et la recherche d'antécédent de diabète chez tous les hypertendus plutôt que chez seulement les nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs pourraient expliquer la proportion supérieure observée au Canada [ASPC, 2010].

Coût et description des traitements

La classe des antihypertenseurs représentait un coût annuel de 589 M \$ en 2009. Le coût annuel moyen par utilisateur était de 651 \$ en 2007 et de 622 \$ en 2009. Après 2007, l'inscription à la *Liste de médicaments* de génériques, par exemple l'amlodipine et l'énalapril, a probablement contribué à diminuer le coût annuel moyen de l'usage des antihypertenseurs de 2007 à 2009.

Les nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs de 2007 à 2009 ayant un diagnostic d'HTA ont été, pour la majorité d'entre eux, traités au moyen d'un seul médicament à l'amorce du traitement (82,5 %). Le suivi d'une cohorte québécoise de 97 042 nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'HTA non compliquée a montré que 94 % de ces patients ne faisaient usage que d'un antihypertenseur au début de leur traitement entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2000 [Perreault *et al.*, 2005]. Une mise à jour des recommandations du PECH, qui indiquait de commencer la thérapie avec une association de traitements dans le cas d'une pression artérielle systolique/diastolique supérieure à 20/10 mm Hg de la cible visée en 2008 et chez les diabétiques en 2009, pourrait expliquer l'usage moindre de la monothérapie dans notre étude à l'amorce du traitement [Khan *et al.*, 2009; 2008].

La proportion des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA traités en monothérapie antihypertensive dans la présente étude diminuait par la suite à 75,8 %, 67,6 % et 62,1 % respectivement à 3, 12 et 24 mois. Les ARA (24,9 %), les IECA (17,4 %), les diurétiques (14,8 %), les BCC (13,0 %) et les BB (10,5 %) étaient les cinq classes de médicaments prescrites à la plupart

des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA en monothérapie en début de traitement en 2009. La répartition des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA en 2009 par rapport à celle des deux années précédentes montrait principalement une diminution de l'usage des IECA et des diurétiques en monothérapie alors que, pour les ARA, on constatait plutôt une hausse. La répartition des nouveaux utilisateurs en monothérapie suivis par Perreault et ses collaborateurs a montré que 27 % prenaient un IECA, 25 % un diurétique, 15 % un BB, 14 % un BCC et 13 % un ARA [Perreault *et al.*, 2005]. La répartition des nouveaux utilisateurs traités avec un antihypertenseur à la fin des années 90 a également été faite en Saskatchewan au moyen des données du régime universel d'assurance santé de cette province [Bourgault *et al.*, 2005]. Comme dans l'étude de Perreault et ses collaborateurs, les IECA (33,3 %) et les diurétiques (32,0 %) étaient les classes d'antihypertenseurs les plus souvent prescrites, suivies de celles des BB (18,7 %), des BCC (11,3 %) et des ARA (4,7 %) [Bourgault *et al.*, 2005; Perreault *et al.*, 2005]. La majoration du niveau de preuve en faveur des ARA au fil du temps et leur fréquence moindre à occasionner de la toux par rapport aux IECA pourraient vraisemblablement avoir favorisé l'augmentation de leur usage au détriment des IECA, des diurétiques et des BB [Hoogwerf, 2009; Matchar *et al.*, 2008].

Les combinaisons de deux médicaments étaient prescrites à 14,5 % des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA à l'amorce du traitement entre 2007 et 2009. Cette proportion était de 28,8 % après 24 mois. La trithérapie, ou plus, représentait pour sa part 3,0 % des traitements à la date index, puis 9,1 % des traitements administrés après 24 mois. La proportion de nouveaux utilisateurs recevant un IECA, un ARA ou un diurétique dans une combinaison de deux antihypertenseurs ou plus représentait respectivement 37,1 %, 45,9 % et 78,0 % à la date index en 2007. Ces proportions demeuraient semblables à la date index en 2009 et 24 mois suivant la date index, sauf pour la proportion d'utilisateurs d'ARA qui augmentait. Les diurétiques, les ARA et les IECA étaient aussi fréquemment utilisés dans les combinaisons en Ontario. La proportion des personnes recevant une combinaison d'au moins deux antihypertenseurs, dont un IECA ou un ARA, était de 80 % et celle des personnes qui recevaient un diurétique était de 67 % [McInnis *et al.*, 2008].

Les omnipraticiens et les cardiologues représentaient respectivement 81,6 % et 6,1 % des médecins à l'origine du traitement chez les nouveaux utilisateurs de la présente étude. Cette disproportion des omnipraticiens par rapport aux cardiologues s'explique par les nombres bruts de médecins au Québec. Un total de 16 687 médecins, dont 8 042 omnipraticiens et 439 cardiologues, ont été dénombrés par la RAMQ en 2009 à partir de l'ensemble des modes de rémunération pour des services médicaux [RAMQ, 2010].

Persistance aux traitements

Après trois mois, 69,8 % des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA observés dans la présente étude et dont le traitement avait commencé entre 2007 et 2009 étaient toujours persistants à leur traitement antihypertenseur. Cette proportion demeurait stable à 12 (69,1 %) et 24 (69,2 %) mois. La persistance au traitement variait cependant selon l'âge, les nouveaux utilisateurs de 60 ans ou plus étant plus fidèles à leur traitement. La persistance au traitement estimée par l'étude de Perreault et ses collaborateurs avait chuté à 75 % six mois après le début du traitement chez les 21 011 nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'HTA non compliquée [Perreault *et al.*, 2005]. Après trois années de suivi, la persistance au traitement avait diminué à 55 % dans cette même cohorte. Le fait de ne pas y avoir inclus les moins de 50 ans pourrait expliquer la plus forte persistance au traitement à six mois dans l'étude de Perreault, comme l'a montré la persistance au traitement calculée selon l'âge des nouveaux utilisateurs adultes au Québec de 2007 à 2009. En effet, les jeunes adultes sont probablement

moins sensibles que les personnes plus âgées à l'importance de prendre régulièrement et pour le reste de leur vie un médicament pour traiter un facteur de risque de maladie cardiovasculaire souvent asymptomatique, particulièrement si des effets indésirables du traitement se manifestent. Perreault et ses collaborateurs [2005] n'ont pas observé une augmentation de la persistance au traitement avec l'âge alors que Friedman et ses collaborateurs [2010] en ont observé une. D'un autre côté, la méthode de calcul de la persistance au traitement dans notre étude a pu causer une surestimation de la persistance, car une personne pouvait avoir cessé son traitement entre les intervalles étudiés et l'avoir repris plus tard et être malgré tout considérée comme persistante.

Conformité aux critères d'usage optimal, stratégie d'ajout et nombre de visites médicales

La proportion élevée de nouveaux utilisateurs des trois années à l'étude ayant un traitement initial jugé conforme avec le critère du PECH (72,8 %) est encourageante. Comme ailleurs au Canada, les médecins du Québec semblent connaître et appliquer les lignes directrices du PECH [Hemmelgarn *et al.*, 2008]. Les recommandations du PECH sont cependant beaucoup plus flexibles pour l'HTA non compliquée que celles du guide clinique de la Colombie-Britannique de 2008 (GCB), du programme national américain d'éducation sur l'HTA en vigueur durant la période à l'étude, du guide clinique de l'Institute for Clinical Systems Improvement et des conclusions d'une revue systématique Cochrane publiée en 2009 [ICSI, 2010; Musini *et al.*, 2009; Wright et Musini, 2009; GPAC, 2008; Chobanian *et al.*, 2003]. Ces guides cliniques aux recommandations plus strictes et la revue Cochrane suggèrent de commencer le traitement de l'HTA non compliquée par un diurétique thiazidique. Seulement 12,9 % des nouveaux utilisateurs de 2007 à 2009 ayant une HTA non compliquée auraient eu un traitement jugé conforme dans la présente étude si le traitement initial en monothérapie avait dû être un diurétique thiazidique (annexe II). La faible proportion de conformité obtenue avec le critère plus strict pourrait s'expliquer par une méconnaissance des guides produits ailleurs qu'au Québec et dont les recommandations sont moins flexibles que celles du PECH.

Les données en faveur des diurétiques thiazidiques à faibles doses montrent qu'ils ont une efficacité équivalente ou supérieure pour réduire la mortalité et la morbidité par rapport aux autres classes d'antihypertenseurs. Ces résultats constituent des raisons suffisantes pour les prescrire en première intention à la plupart des hypertendus [Kithas et Supiano, 2010; Musini *et al.*, 2009; Chobanian *et al.*, 2003; Psaty *et al.*, 2003]. Deux revues systématiques soulignent aussi que rien ne suggère l'obtention d'une meilleure tolérance avec les antihypertenseurs autres que les diurétiques thiazidiques utilisés à faibles doses [Wright et Musini, 2009; Psaty *et al.*, 2003]. Même si le niveau de cholestérol, la prévalence d'hypokaliémie et la prévalence de nouveaux diabétiques étaient plus élevés dans le groupe chlorthalidone en comparaison avec celui de l'amlodipine ou du lisinopril dans l'étude ALLHAT, cela ne se traduisait pas par plus d'événements cardiovasculaires ou plus de mortalité de toutes causes dans le groupe chlorthalidone [ALLHAT Collaborative Research Group, 2002]. De plus, les diurétiques thiazidiques sont les antihypertenseurs les moins coûteux, ce qui justifie encore davantage leur choix en première intention [Wright et Musini, 2009].

La proportion des patients qui commençaient leur traitement antihypertenseur par un diurétique thiazidique était d'ailleurs élevée selon les résultats de deux études [Muntner *et al.*, 2009; Van der Wel, 2008]. Dans l'une de ces études, cette proportion était de 36,5 % durant la période de juillet 2004 à juin 2005 [Muntner *et al.*, 2009]. Cette proportion était de 43,5 % de 2004 à 2006 dans l'autre étude [Van der Wel *et al.*, 2008]. Au Québec, on aurait dû s'attendre à observer des pourcentages d'utilisation des diurétiques thiazidiques au moins semblables étant donné le

niveau de preuve A attribué aux diurétiques thiazidiques dans le PECH. Dans les faits, au Québec, pour les assurés du RPAM, le pourcentage de nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA et ayant amorcé leur traitement antihypertenseur par un diurétique thiazidique était beaucoup plus faible que ceux mentionnés précédemment et il diminuait de 16,7 % à 14,8 %, respectivement, de 2007 à 2009. Différents facteurs peuvent expliquer ces plus faibles pourcentages au Québec, dont l'absence d'études comparant directement les diurétiques thiazidiques aux ARA [Muntner *et al.*, 2009; Psaty *et al.*, 2004; Dahlof *et al.*, 2002].

L'usage plus fréquent en monothérapie des ARA (23,4 %) par rapport aux IECA (18,0 %) en traitement initial des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA n'est pas incompatible avec les recommandations de PECH [Khan *et al.*, 2006]. Cette situation est néanmoins contraire aux recommandations du GCB et du guide de NICE qui suggèrent dans leur séquence de choix proposés d'utiliser un IECA et, en cas d'intolérance, de passer à un ARA [NICE, 2011; GPAC, 2008; NICE, 2006]. Les ARA sont des médicaments plus coûteux que les IECA. Une méta-analyse comparant les effets bénéfiques et indésirables des ARA par rapport à ceux des IECA dans le traitement de l'HTA non compliquée chez les adultes a montré un effet équivalent à long terme sur la pression artérielle [Sanders *et al.*, 2011; Matchar *et al.*, 2008]. Le risque de toux associé à l'usage de l'IECA était par contre plus élevé, avec une différence de risque absolu de 6,7 %. L'efficacité et le coût ne sont évidemment pas les seuls aspects à considérer au moment du choix du traitement antihypertenseur en première intention dans l'HTA non compliquée [HAS, 2005]. La HAS suggère de faire ce choix en considérant aussi les situations cliniques particulières, la tolérance et les comorbidités associées.

Pour les années 2007 à 2009, 62,6 % des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA et qui étaient atteints de diabète avaient un traitement antihypertenseur conforme aux critères d'usage optimal à l'amorce du traitement selon les recommandations de PECH. La proportion de conformité du traitement initial observée chez les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA et de diabète était inférieure à la proportion de conformité observée chez les nouveaux utilisateurs ayant une HTA non compliquée. Dans le critère du PECH pour les diabétiques, l'absence des BB pourrait expliquer en partie la plus faible proportion de conformité observée chez les diabétiques par rapport aux nouveaux utilisateurs ayant une HTA non compliquée. Dans ce cas, le niveau de conformité du traitement antihypertenseur initial en monothérapie aurait été le même avec le GCB (annexe II), Les recommandations du PECH et du GCB étant essentiellement les mêmes [GPAC, 2008].

La proportion de conformité des traitements initiaux des nouveaux utilisateurs des trois années à l'étude ayant un diagnostic d'HTA, et qui étaient atteints d'une maladie rénale chronique sans diabète était de 28,2 % selon le critère basé sur le PECH. Cette proportion de conformité est faible par rapport à celle obtenue avec le critère du PECH chez les nouveaux utilisateurs ayant une HTA non compliquée. La décision d'exclure les diurétiques de l'anse des critères a peut-être réduit les proportions de traitements jugées conformes. En effet, la surcharge volumique nécessitant un diurétique de l'anse pourrait avoir été fréquente au cours du traitement initial des nouveaux utilisateurs atteints d'une insuffisance rénale. Des prescripteurs peuvent aussi avoir été tentés de combiner rapidement d'autres classes d'antihypertenseurs à celles déjà incluses dans le critère du PECH puisque cela s'avère souvent nécessaire pour atteindre la cible de pression artérielle souhaitée [Khan *et al.*, 2006]. Les nouveaux utilisateurs atteints d'une maladie rénale chronique mais sans diabète ne totalisaient que 685 (0,9 %) de tous les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA durant les trois années à l'étude.

Les proportions de nouveaux utilisateurs au cours des 3 années ayant une HTA non compliquée étaient élevées pour le critère de conformité de la bithérapie. Ces proportions étaient de 84,0 % à 3 mois, de 82,8 % à 12 mois, et de 82,5 % à 24 mois suivant l'amorce du traitement selon le critère du PECH. Les proportions de nouveaux utilisateurs de 2007 à 2009 ayant une HTA non compliquée et dont la bithérapie était conforme au critère basé sur le GCB auraient été de 8 % à 11 % inférieures à celles obtenues avec le PECH (annexe II). Un peu plus de la moitié des nouveaux utilisateurs ayant une combinaison de traitements s'étaient fait prescrire une combinaison à doses fixes (51,3 % à 24 mois). De plus, une proportion croissante des nouveaux utilisateurs faisaient usage de la stratégie d'ajout. En effet, pour les 3 années, la proportion liée à la stratégie d'ajout était de 9,5 % à 3 mois, de 17,7 % à 12 mois et de 22,6 % à 24 mois suivant le début du traitement. Considérant que plusieurs des patients ont besoin de deux antihypertenseurs ou plus pour contrôler leur pression artérielle, l'augmentation de l'usage des combinaisons à doses fixes pourrait améliorer le contrôle de l'HTA tout en facilitant la persistance au traitement [Cortez-Dias *et al.*, 2009; Hemmelgarn *et al.*, 2008]. La prescription de combinaisons à doses fixes a aussi augmenté ailleurs au Canada, mais elle représentait encore une minorité de toutes les prescriptions d'antihypertenseurs en 2006 (10,9 %) [Hemmelgarn *et al.*, 2008]. La prescription de combinaisons de traitements pourrait devenir plus fréquente dans un futur proche. Depuis 2008, le PECH recommande une combinaison en traitement initial dans les cas de pression systolique et diastolique très élevée [Khan *et al.*, 2008] et chez les diabétiques depuis 2009 [Khan *et al.*, 2009].

Quant au nombre de visites médicales, seulement 51,7 % des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA en faisaient 3 ou plus dans les 12 mois suivant la date index en 2007. Cette proportion montait à 57,8 % en 2009. Cette augmentation s'est produite malgré la difficulté d'accès à un médecin. Il est possible que cette mesure sous-estime la réalité, le suivi de certains cas d'HTA ayant pu, par exemple, être confié à d'autres professionnels de la santé tels que des infirmières ou des pharmaciens. D'un autre côté, le phénomène de l'inertie thérapeutique, qui est défini comme l'absence de changement dans la pharmacothérapie d'un patient malgré la non-atteinte des valeurs cibles de pression artérielle, représente un défi [Phillips *et al.*, 2001]. Cela demeure préoccupant, même dans un contexte d'augmentation du nombre de visites médicales et de la participation d'autres professionnels au suivi de la pression artérielle.

Limites

Une des limites de l'étude concerne la nature des données utilisées. Ces données décrivent la dispensation en milieu ambulatoire et excluent l'usage d'échantillons et la médication obtenue en milieu hospitalier, notamment dans la réalisation de protocoles de recherche. De plus, les banques d'où proviennent ces données ne comportent qu'un diagnostic par facturation et aucune mesure de la pression artérielle. On ne peut donc pas savoir si le traitement au moyen d'un antihypertenseur était donné pour une pression artérielle élevée ou pour une autre indication et s'il a permis de normaliser la pression artérielle. L'usage d'antihypertenseurs pourrait ainsi être lié à des comorbidités ou à une condition autre que l'HTA. Finalement, en utilisant cette source de données, on ne disposait pas de connaissances sur qui, du médecin ou du patient, avait décidé de cesser le traitement antihypertenseur, ni pour quelle raison.

Dans notre étude, la problématique concernant la multiplicité des indications des antihypertenseurs a été réduite en ne calculant la proportion de conformité aux critères de bon usage des antihypertenseurs que pour les nouveaux utilisateurs ayant reçu un diagnostic d'HTA. Pour les visites médicales, seules celles impliquant un remboursement à l'acte ont été considérées. Le code de diagnostic utilisé à l'occasion de chacune de ces visites médicales permet de présumer le motif de la consultation. La sensibilité de ces données varie cependant selon le

diagnostic considéré. Wilchesky et ses collaborateurs [2004] ont constaté, chez les personnes de 66 ans ou plus, une sensibilité associée aux diagnostics d'HTA de 68,7 %, ce qui était plus élevé que la sensibilité liée aux diagnostics de diabète (64,4 %) ou d'insuffisance rénale (18,6 %). La spécificité associée à ces diagnostics d'HTA était par ailleurs de 81,9 %. Dans notre étude, l'usage des codes 401.0 à 401.9 comme dans l'étude de Wilchesky et ses collaborateurs et, en plus, des codes diagnostiques 402.0 à 405.9 a probablement permis d'augmenter la sensibilité obtenue, au détriment toutefois de la spécificité.

L'inclusion du lanthane aux critères de recherche n'aurait pas permis de reconnaître davantage d'utilisateurs ayant un antécédent de maladie rénale chronique, entre autres, à cause de son introduction à la *Liste de médicaments* dans le dernier tiers de la période à l'étude, soit en février 2009. En effet, le lanthane, comme le sévélamer, est un chélateur du phosphore utilisé chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale grave. Son paiement est accepté par le RPAM lorsqu'un sel de calcium est contre-indiqué, mal toléré ou ne permet pas un contrôle optimal de l'hyperphosphorémie.

Les hospitalisations et leur durée n'ont pas été des facteurs considérés pour nuancer l'interprétation de la mesure des individus persistant ou non à suivre leur traitement. Cela pourrait engendrer une sous-estimation de la persistance puisque le traitement de certaines personnes a pu se poursuivre au cours de leur hospitalisation.

Par ailleurs, on ne peut pas présumer que la médication prescrite a été consommée. On pourrait ainsi conclure qu'une personne aurait pris ses antihypertenseurs alors qu'elle aurait cessé de les prendre. Cette éventualité n'a néanmoins pas empêché plusieurs auteurs d'utiliser ces données pour estimer la persistance à suivre le traitement pharmacologique pour diverses conditions chroniques dont l'HTA [Bourgault *et al.*, 2005].

Pour identifier les nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA, la vérification de l'usage d'un antihypertenseur dans l'année précédant la première ordonnance relevée durant la période à l'étude pourrait avoir été insuffisante chez certaines personnes. En effet, cette vérification sur seulement un an a pu faire en sorte que des cas de récurrence de l'utilisation pouvaient être inclus parmi les nouveaux utilisateurs. Par conséquent, la conformité aux critères pour le traitement initial a pu être sous-estimée puisque, dans ces cas, ce n'était pas un nouveau traitement. Un nouvel utilisateur pourrait ne pas être traité de la même façon qu'un ancien utilisateur.

En ne se référant qu'aux critères du PECH de 2006, il se pourrait que des traitements aient été considérés comme non optimaux alors qu'ils l'étaient. Les changements mineurs apportés aux versions révisées qui ont suivi le PECH de 2006 permettent de croire que les proportions de conformité aux critères seraient semblables à celles calculées si plus d'une version avait été considérée pour l'un ou l'autre des guides utilisés. Par ailleurs, l'impossibilité de différencier les diabétiques hypertendus avec ou sans néphropathie dans la banque de données a imposé le regroupement des options de traitement en première intention de ces deux situations. Ce choix a pu augmenter la proportion de conformité au-delà de la valeur réelle chez les diabétiques hypertendus atteints d'une néphropathie.

Les limites de l'étude concernant plusieurs aspects ne devraient cependant pas avoir modifié significativement la représentativité des résultats obtenus compte tenu de la présence d'un diagnostic d'HTA chez les nouveaux utilisateurs, de l'approvisionnement en médicament effectuée surtout en pharmacie communautaire, de la constance des recommandations apparaissant dans le PECH de 2006 à 2009 et des données populationnelles utilisées.

7 CONCLUSION

Les IECA et surtout les ARA sont les classes d'antihypertenseurs qui ont été les plus utilisées en monothérapie au cours des trois années à l'étude. Ces deux mêmes classes étaient aussi les plus utilisées en combinaison, et ce, particulièrement, avec les diurétiques dont plusieurs formulations à doses fixes facilitent la prise. Les combinaisons à doses fixes constituent d'ailleurs l'une des stratégies pour améliorer la persistance proposée par le PECH. Beaucoup reste néanmoins à faire pour améliorer la persistance à suivre le traitement puisque près du tiers des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA n'avaient plus d'ordonnance active d'antihypertenseurs 24 mois après l'amorce du traitement.

La proportion élevée des traitements initiaux jugés conformes au critère basé sur les recommandations du PECH chez les nouveaux utilisateurs ayant une HTA non compliquée reflète la flexibilité de ce critère. Un critère plus restrictif basé exclusivement sur l'usage initial d'un diurétique thiazidique aurait par contre montré un niveau de conformité beaucoup plus faible. Quoique les autres classes d'antihypertenseurs puissent être préférables dans certaines conditions à haut risque, la réticence à prescrire plus souvent un diurétique thiazidique en traitement initial était peu justifiée considérant ses avantages cliniques et économiques supérieurs pour une tolérance semblable.

Plusieurs facteurs, dont l'exclusion de certains antihypertenseurs des critères d'usage optimal, pourraient expliquer le plus faible niveau de conformité observé chez les nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs atteints du diabète et chez ceux souffrant d'une maladie rénale chronique sans diabète par rapport aux nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant une HTA non compliquée. Au contraire, l'inclusion de combinaisons à doses fixes dans les critères a grandement contribué à observer une proportion de conformité chez au moins 82 % des nouveaux utilisateurs pour les combinaisons de deux antihypertenseurs ainsi qu'un usage croissant, quoique encore faible, de la stratégie d'ajout dans le temps.

Les efforts consentis au Canada pour produire et réviser un guide clinique, comme le PECH, afin d'améliorer le traitement de l'HTA, sont fort louables. En effet, près des trois quarts des nouveaux utilisateurs ayant un diagnostic d'HTA non compliquée avaient un traitement initial en monothérapie jugé conforme au critère du PECH. Ce niveau de conformité ne nous renseigne pas cependant sur l'atteinte ou non de la cible de pression artérielle. Il serait intéressant d'évaluer, au cours d'une prochaine étude, les effets sur la persistance, la qualité du traitement et l'atteinte de la cible de pression artérielle d'une plus grande collaboration interdisciplinaire, à la prise en charge et au suivi des personnes ayant une pression artérielle élevée. L'augmentation de la prescription de diurétiques ainsi que celle des IECA, tant en monothérapie qu'en combinaison de traitements, de même que la diminution de celle des ARA dans ces deux cas pourraient devenir des indicateurs de qualité du traitement au cours de cette prochaine étude. De plus, l'HTA compliquée de diabète ou d'une insuffisance rénale chronique pourrait y faire l'objet d'une attention particulière.

ANNEXE A

Tableau A-1 Liste des antihypertenseurs visés dans l'étude

Dénomination commune	Nom commercial de l'innovateur	Classe AHFS
Clonidine	Catapres	240816
Méthylidopa	Aldomet	240816
Diazoxide	Hyperstat	240820
Hydralazine	Apresoline	240820
Minoxidil	Loniten	240820
Doxazosine	Cardura-1	242000
Prazosin	Minipress	242000
Térazosine	Hytrin	242000
Acébutolol	Sectral	242400
Aténolol	Tenormin	242400
Bisoprolol	Monacor	242400
Carvedilol	Coreg	242400
Esmolol	Brevibloc	242400
Labetalol	Trandate	242400
Métoprolol	Lopresor	242400
Nadolol	Corgard	242400
Oxprénolol	Trasicor	242400
Pindolol	Visken	242400
Pindolol/HCTZ [†]	Viskazide 10/25	242400
Propranolol	Indéral	242400
Sotalol	Sotacor	242400
Timolol	Blocadren	242400
Amlodipine	Norvasc	242808
Amlodipine/atorvastatine	Caduet	242808
Félodipine	Plendil	242808
Nifédipine	Adalat	242808
Nifédipine/acétylsalicylique (acide)	Adalat XL PLUS	242808
Nimodipine	Nimotop	242808
Diltiazem	Cardizem	242892
Vérapamil	Isoptin	242892
Bénazépril	Lotensin	243204
Captopril	Capoten	243204
Cilazapril	Inhibace	243204
Cilazapril/HCTZ	Inhibace Plus	243204
Énalapril	Vasotec	243204
Énalapril/HCTZ	Vaseretic	243204
Fosinopril	Monopril	243204
Lisinopril	Prinivil	243204
Lisinopril/HCTZ	Prinzide	243204
Périndopril	Coversyl	243204
Périndopril/indapamide	Coversyl Plus	243204

[†] HCTZ = hydrochlorothiazide

Tableau A-1 Liste des antihypertenseurs visés dans l'étude (suite)

Dénomination commune	Nom commercial de l'innovateur	Classe AHFS
Quinapril	Accupril	243204
Quinapril / HCTZ	Accuretic	243204
Ramipril	Altace	243204
Ramipril/ HCTZ	Altace HCT	243204
Trandolapril	Mavik	243204
Trandolapril / vérapamil	Tarka	243204
Candésartan	Atacand	243208
Candésartan / HCTZ	Atacand Plus	243208
Éprosartan	Teveten	243208
Éprosartan / HCTZ	Teveten Plus	243208
Irbesartan	Avapro	243208
Irbesartan / HCTZ	Avalide	243208
Losartan	Cozaar	243208
Losartan / HCTZ	Hyzaar	243208
Olmésartan	Olmetec	243208
Olmésartan / HCTZ	Olmetec Plus	243208
Telmisartan	Micardis	243208
Telmisartan / HCTZ	Micardis Plus	243208
Valsartan	Diovan	243208
Valsartan / HCTZ	Diovan-HCT	243208
Éplérénone	Inspira	243220
Spirolactone	Aldactone	243220
Aliskirène	Rasilez	243240
Aliskirène / HCTZ	Rasilez HCT	243240
Éthacrynate	Edecrin	402808
Furosémide	Lasix	402808
Amiloride	Midamor	402816
HCTZ	Hydrodiuril	402820
Chlorthalidone	Hygroton	402824
Indapamide	Lozide	402824
Métolazone	Zaroxolyn	402824
Amiloride / HCTZ	Moduret	402892
Spirolactone / HCTZ	Aldactazide	402892
Triamtérène / HCTZ	Dyazide	402892

ANNEXE B

Tableau B-1 Répartition des nouveaux utilisateurs d'antihypertenseurs ayant un diagnostic d'hypertension artérielle selon la conformité de leur traitement aux critères d'usage optimal basé sur les recommandations du PECH et du GCB selon l'année à l'étude

Conformité du traitement selon les conditions et les critères d'usage optimal	Année à l'étude								Total			
	2007				2009				(2007, 2008, 2009)			
	PECH*		GCB†		PECH		GCB		PECH		GCB	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Traitement initial en monothérapie												
Hypertension non compliquée‡												
Conforme	13 165	73,0	2 407	13,4	11 304	73,1	1 889	12,2	36 622	72,8	6 458	12,9
Non conforme	4 871	27,0	15 629	86,7	4 149	26,9	13 564	87,8	13 654	27,2	43 818	87,2
Hypertension en présence de diabète												
Conforme	2 734	63,1	2 734	63,1	2 250	62,2	2 250	62,2	7 463	62,6	7 463	62,6
Non conforme	1 602	36,9	1 602	36,9	1 368	37,8	1 368	37,8	4 465	37,4	4 465	37,4
Hypertension avec maladie rénale sans diabète												
Conforme	67	27,8	54	22,4	58	27,9	54	26,0	193	28,2	165	24,1
Non conforme	174	72,2	187	77,6	150	72,1	154	74,0	492	71,8	520	75,9
Combinaisons de deux antihypertenseurs§												
À 3 mois												
Conforme	2 034	82,3	1 871	75,7	1 856	85,0	1 647	75,4	5 868	84,0	5 308	76,0
Non conforme	436	17,7	599	24,3	328	15,0	537	24,6	1 114	16,0	1 674	24,0
À 12 mois												
Conforme	2 602	82,1	2 321	73,3	555	84,6	500	76,2	5 651	82,8	5 002	73,3
Non conforme	566	17,9	847	26,7	101	15,4	156	23,8	1 176	17,2	1 825	26,7
À 24 mois												
Conforme	2 897	81,7	2 527	71,2	—	—	—	—	3 634	82,5	3 144	71,4
Non conforme	650	18,3	1 020	28,8	—	—	—	—	772	17,5	1 262	28,6

* PECH ou Programme éducatif canadien sur l'hypertension artérielle de 2006

† GCB ou guide clinique de la Colombie-Britannique de 2008

‡ Un nouvel utilisateur d'antihypertenseur était considéré comme ayant une hypertension artérielle non compliquée en l'absence d'antécédent de diabète, de maladie vasculaire athérosclérotique, d'une maladie rénale chronique ou d'insuffisance cardiaque.

§ Chez les nouveaux utilisateurs ayant une hypertension artérielle non compliquée

RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Rapport du Système national de surveillance des maladies chroniques : l'hypertension au Canada. Ottawa, ON : ASPC; 2010. Disponible à : <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cvd-mcv/ccdss-snsmc-2010/index-fra.php> (consulté le 17 mai 2011).
- 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.
- Aparasu RR et Aparasu A. Hypertension management in outpatient visits by diabetic patients. *Res Social Adm Pharm* 2008;4(3):284-91.
- Bourgault C, Sénécal M, Brisson M, Marentette MA, Grégoire JP. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: A population-based study. *J Hum Hypertens* 2005;19(8):607-13.
- Bourgault C, Rainville B, Suissa S. Antihypertensive drug therapy in Saskatchewan: Patterns of use and determinants in hypertension. *Arch Intern Med* 2001;161(15):1873-9.
- Bramlage P et Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment—A review. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:18.
- Campbell NR. Hypertension prevention and control in Canada. *J Am Soc Hypertens* 2008;2(2):97-105.
- Campbell NR, Khan NA, Hill MD, Tremblay G, Lebel M, Kaczorowski J, et al. 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations: The scientific summary—An annual update. *Can J Cardiol* 2009;25(5):271-7.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289(19):2560-72.
- Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, Fiuza M. Prevalence and management of hypertension in primary care in Portugal. Insights from the VALSIM study. *Rev Port Cardiol* 2009;28(5):499-523.
- 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(9311):995-1003.
- Elliott WJ et Grimm RH Jr. Using diuretics in practice—One opinion. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(11):856-62.
- Ernst ME et Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009;361(22):2153-64.

- Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47(3):352-8.
- Friedman O, McAlister FA, Yun L, Campbell NR, Tu K. Antihypertensive drug persistence and compliance among newly treated elderly hypertensives in Ontario. *Am J Med* 2010;123(2):173-81.
- Grimm RH Jr, Grandits GA, Cutler JA, Stewart AL, McDonald RH, Svendsen K, et al. Relationships of quality-of-life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study. *Arch Intern Med* 1997;157(6):638-48.
- Guénette L, Tremblay E, Gaudet M. Étude de suivi sur l'usage des hypolipémiants. Québec, Qc : Conseil du médicament 2010. Disponible à : <http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=49> (consulté le 24 novembre 2011).
- Guidelines and Protocols Advisory Committee (GPAC). Hypertension – Detection, diagnosis and management. Victoria, BC : British Columbia Medical Association ; Ministry of Health Services; 2008. Disponible à : <http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/hypertension.pdf> (consulté le 16 juin 2010).
- Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR, et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2 – therapy. *Can J Cardiol* 2010;26(5):249-58.
- Haute Autorité de santé (HAS). Management of adults with essential hypertension, 2005 update. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2005. Disponible à : http://catalogue.iugm.qc.ca/GEIDFile/24658.PDF?Archive=103241392142&File=24658_PDF (consulté le 25 novembre 2010).
- Hemmelgarn BR, Chen G, Walker R, McAlister FA, Quan H, Tu K, et al. Trends in antihypertensive drug prescriptions and physician visits in Canada between 1996 and 2006. *Can J Cardiol* 2008;24(6):507-12.
- Hoogwerf BJ. Renin-angiotensin system blockade and cardiovascular and renal protection. *Am J Cardiol* 2009;105(1 Suppl):30A-35A.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health care guideline: Hypertension diagnosis and treatment. Bloomington, MN : ICSI; 2010. Disponible à : http://www.icsi.org/hypertension_4/hypertension_diagnosis_and_treatment_4.html (consulté le 17 mai 2011).
- Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, Bell CM, Mahon JL, Leiter LA, et al. The 2009 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2 – therapy. *Can J Cardiol* 2009;25(5):287-98.
- Khan NA, Hemmelgarn B, Herman RJ, Rabkin SW, McAlister FA, Bell CM, et al. The 2008 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2 – therapy. *Can J Cardiol* 2008;24(6):465-75.

- Khan NA, Hemmelgarn B, Padwal R, Larochelle P, Mahon JL, Lewanczuk RZ, et al. The 2007 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part 2 – therapy. *Can J Cardiol* 2007;23(7):539-50.
- Khan NA, McAlister FA, Rabkin SW, Padwal R, Feldman RD, Campbell NR, et al. The 2006 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part II – Therapy. *Can J Cardiol* 2006;22(7):583-93.
- Kithas PA et Supiano MA. Practical recommendations for treatment of hypertension in older patients. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:561-9.
- Laplane P, Niyonsenga T, Delisle E, Vanasse N, Vanasse A, Grant AM, Xhignesse M. Habitudes de traitement de l'hypertension en 1996. Données du registre quebécois FAMUS. *Can Fam Physician* 1998;44:306-12.
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371(9623):1513-8.
- Lawes CM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II: Estimates of attributable burden. *J Hypertens* 2006;24(3):423-30.
- Leenen FH, Dumais J, McInnis NH, Turton P, Stratychuk L, Nemeth K, et al. Results of the Ontario survey on the prevalence and control of hypertension. *CMAJ* 2008;178(11):1441-9.
- Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med* 2008;148(1):16-29.
- McInnis NH, Fodor G, Lum-Kwong MM, Leenen FH. Antihypertensive medication use and blood pressure control: A community-based cross-sectional survey (ON-BP). *Am J Hypertens* 2008;21(11):1210-5.
- Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: A meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(5):590-600.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group (MRFIT Research Group). Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990;82(5):1616-28.
- Muntner P, Krousel-Wood M, Hyre AD, Stanley E, Cushman WC, Cutler JA, et al. Antihypertensive prescriptions for newly treated patients before and after the main Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial results and Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure guidelines. *Hypertension* 2009;53(4):617-23.
- Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD000028.

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. Quick reference guide. Londres, Angleterre : NICE; 2011. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56015/56015.pdf> (consulté le 22 décembre 2011).
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension: Management of hypertension in adults in primary care. Quick reference guide. Londres, Angleterre : NICE; 2006. Disponible à : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg034quickrefguide.pdf> (consulté le 5 novembre 2010).
- Ogilvie RI, Burgess ED, Cusson JR, Feldman RD, Leiter LA, Myers MG. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 3. Pharmacologic treatment of essential hypertension. *CMAJ* 1993;149(5):575-84.
- Perreault S, Lamarre D, Blais L, Dragomir A, Berbiche D, Lalonde L, et al. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. *Ann Pharmacother* 2005;39(9):1401-8.
- Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001;135(9):825-34.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JAMA* 2004;292(1):43-4.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
- Rabi DM, Daskalopoulou SS, Padwal RS, Khan NA, Grover SA, Hackam DG, et al. The 2011 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol* 2011;27(4):415-33.e1-2.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Nombre de médecins selon la catégorie de médecins, le groupe de spécialités, la spécialité, le mode de rémunération et la région sociosanitaire du médecin (Tableau SM.18). Services médicaux 2009. Québec, Qc : RAMQ; 2010. Disponible à : https://www.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsullInfoStatsCNC_iut/DifsnInfoStats.aspx?LANGUE=fr-CA.
- Sanders GD, Coeytaux R, Dolor RJ, Hasselblad V, Patel UD, Powers B, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor antagonists (ARBs), and direct renin inhibitors for treating essential hypertension: An update. Comparative Effectiveness Review No 34. Rockville, MD : Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2011. Disponible à : <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productid=695> (consulté le 29 novembre 2011).
- Van der Wel M, Bakx C, de Grauw W, van Gerwen W, Mulder J, van Weel C. The influence of guideline revisions on the process and outcome of hypertension management in general practice: A descriptive study. *Eur J Gen Pract* 2008;14(Suppl 1):47-52.

- Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: Longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336(7653):1114-7.
- Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004;57(2):131-41.
- Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43(1):10-7.
- Wright JM et Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD001841.
- 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. *N Engl J Med* 2008;358(15):1547-59.



ifié
re.