

Université de Montréal

**Évaluation économique de l'ajustement des
antihypertenseurs par le pharmacien en milieu
communautaire**

par François-Xavier Houde

Médicament et Santé des Populations
Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de maîtrise
en Sciences pharmaceutiques
option Médicament et Santé des Populations

Juillet 2019

© François-Xavier Houde, 2019

Résumé

OBJECTIF : L'hypertension est une maladie chronique pour laquelle seulement 68 % des patients étaient contrôlés en 2013. Les pharmaciens de la province de Québec ont récemment obtenu l'autorité législative pour ajuster la dose des antihypertenseurs lorsqu'une cible thérapeutique est entendue avec le médecin. Cette étude économique vise à estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) de ce nouveau modèle de soin au Québec.

MÉTHODE : Un modèle de Markov a été développé pour extrapoler l'impact de cette pratique pharmaceutique sur les accidents vasculaires cérébraux (AVC), sur les infarctus du myocarde aigus et sur la mortalité. Les équations du modèle de risque de Framingham ont été utilisées pour estimer l'impact du contrôle de la pression artérielle sur la survenue d'AVC et d'infarctus. L'efficacité de l'intervention a été estimée à partir des résultats de l'essai clinique RxAction, conduit en Alberta. L'efficacité de l'intervention pharmaceutique est exprimée via la proportion de patients contrôlés. La perspective du payeur public a été utilisée et seulement les coûts directs des soins de santé ont été intégrés. L'issue principale observée par le modèle est le gain en années de vie ajustée par la qualité (AVAQ). Les AVAQ et les coûts ont été actualisés à un taux annuel de 1,5 %. Le modèle a simulé une cohorte de 1000 patients âgés de 65 ans, sur un horizon temporel de 20 ans en utilisant des cycles d'un an.

RÉSULTATS : Le modèle a généré 0,051 AVAQs de plus par patient dans le groupe d'intervention pour une dépense supplémentaire de 268 \$ par patient. Le RCUI est de 5 223 \$/AVAQ gagnée. Si le seuil de volonté à payer du tiers public se tient à 50 000 \$/AVAQ, cette intervention serait dite coût-efficace. Les résultats de cette simulation étaient surtout sensibles à l'efficacité de l'intervention pharmaceutique ainsi qu'à l'utilité attribuée à l'hypertension.

CONCLUSION : Permettre aux pharmaciens d'ajuster la dose des traitements antihypertenseurs à l'intérieur du modèle de rémunération actuel apparaît coût-efficace. L'obtention de données d'efficacité issue d'une étude clinique conduite au Québec nous permettrait d'augmenter la validité externe de cette modélisation économique.

Mots-clés : hypertension, pharmacien, ajustement, antihypertenseurs, coût-utilité

Abstract

OBJECTIVE: Hypertension is a chronic disease for which only 68% of treated patients were controlled in Canada in 2013. Pharmacists in the province of Québec recently received legislative authority to adjust the dosage of antihypertensive drugs if there is an agreement with the prescriber of the therapeutic target. This research aims to estimate the incremental cost-utility ratio (ICUR) of this new model of care in Québec.

METHODS: A Markov model was developed to extrapolate the impact of this pharmacy practice on strokes, myocardial infarctions and mortality. Framingham Risk Equations were used to derive the impact of blood pressure control on strokes and myocardial infarctions. The efficacy of the intervention was derived from the RxAction clinical trial, conducted in Alberta. Efficacy was expressed as the proportion of patients with controlled blood pressure. The model used the payer perspective and direct costs only. The main clinical outcome was expressed as the number of quality-adjusted life years (QALYs) gained. Both QALYS and costs were discounted at a 1.5% annual rate. A cohort of 1000 patients entered the model at 65 years old. The model used a 20 years time horizon, with a 1-year cycle length.

RESULTS: The model yielded 0.051 QALYs per patient in the intervention group for an incremental expense of \$268 per patient. The ICUR was 5,223 \$/QALY. At a willingness-to-pay threshold of \$50,000/QALY, the intervention is cost-effective. The results were sensitive to the comparative efficacy of the pharmacist intervention against usual care and to the utility of hypertension.

CONCLUSION: Providing pharmacists the ability to adjust the dosage of antihypertensive drugs within the actual fee-for-service rational appears to be cost-effective. Obtaining data on the efficacy of this pharmacy practice from a trial conducted in Québec would provide better data to inform this economic evaluation.

Keywords : hypertension, pharmacists, adjustment, dosage, antihypertensive, cost-utility

Table des matières

Résumé	1
Abstract.....	2
Table des matières	3
Liste des tableaux	7
Liste des figures.....	8
Liste des sigles.....	9
Dédicace	10
Remerciements	11
Chapitre 1 : Recension des écrits.....	12
1.1 Hypertension.....	12
1.1.1 Description générale de la pathologie	12
1.1.2 Pathophysiologie de l’hypertension.....	14
1.1.3 Prévalence, taux de contrôle et coûts.....	15
1.1.4 Facteurs de risque	16
1.1.5 Lignes directrices cliniques sur la gestion de l’hypertension	17
1.1.6 Persistance au traitement	22
1.1.7 Inertie clinique.....	22
1.1.8 Portrait de la gestion de l’hypertension au Québec	23
1.2 Cadre législatif de l’exercice de la pharmacie au Québec.....	25
1.3 Types d’analyse économique.....	28
1.3.1 Analyse coût-efficacité	28
1.3.2 Analyse coût-utilité.....	29
1.3.3 Analyse de type minimisation des coûts.....	30
1.3.4 Analyse coût-bénéfice	30
1.3.5 Analyse coût-conséquence	30

1.4 Impact clinique de l'intervention du pharmacien en hypertension.....	31
1.4.1 Méthode de revue de la littérature médicale.....	31
1.4.2 Résultats de la revue de littérature médicale	31
1.5 Évaluation économique de l'intervention du pharmacien en hypertension.....	49
1.5.1 Méthode de revue de la littérature économique.....	49
1.5.2 Résultats de la revue de littérature économique	50
Chapitre 2 : Méthodologie.....	56
2.1 Problématique.....	56
2.2 Hypothèse de recherche.....	56
2.3 Objectifs de recherche	56
2.3.1 Objectif principal.....	56
2.3.2 Objectif spécifique.....	56
2.4 Pertinence de la recherche	57
2.5 Description du modèle.....	57
2.5.1 Type d'analyse économique	57
2.5.2 Intervention modélisée	57
2.5.3 Structure du modèle.....	59
2.5.4 Perspective.....	62
2.5.5 Horizon temporel.....	62
2.5.6 Cycle.....	63
2.5.7 Actualisation.....	63
2.6 Sources de données d'efficacité	63
2.7 Intrants cliniques.....	70
2.7.1 Lien entre la pression artérielle et les complications cardiovasculaires.....	70
2.7.2 Le modèle de Framingham	74
2.7.3 Caractéristiques de la population modélisée	76
2.7.4 Probabilité de subir un second évènement cardiovasculaire	79
2.7.5 Mortalité de toute cause.....	80

2.7.6 Mortalité des patients subissant un évènement cardiovasculaire	80
2.7.7 Mortalité des patients survivants à un évènement cardiovasculaire.....	81
2.8 Intrants économiques.....	82
2.8.1 Coûts des services pharmaceutiques.....	82
2.8.2 Coûts d'acquisition des médicaments.....	82
2.8.3 Coûts de la distribution des médicaments	83
2.8.4 Coûts d'hospitalisation	84
2.8.5 Coûts des années subséquentes à un évènement cardiovasculaire	86
2.9. Intrants d'utilité	89
2.10 Analyses.....	91
2.10.1 Analyse principale	91
2.10.2 Analyses de sensibilité.....	91
Chapitre 3 : Résultats et discussion	95
3.1 Résultats.....	95
3.1.1 Coûts et AVAQ	95
3.1.2 Évolution de la maladie des deux cohortes	96
3.1.3 Analyses de sensibilité.....	98
3.1.4 Analyses de scénario	100
3.2 Discussion.....	102
3.2.1 Analyses de sensibilité.....	106
3.2.2 Limites.....	108
3.2.3. Forces de l'étude.....	109
3.2.4 Perspectives	110
Conclusion	112
Bibliographie	113
Annexe 1 : Études d'efficacité de l'intervention du pharmacien en hypertension.....	123
Annexe 2 : Études coût-efficacité des soins pharmaceutiques en hypertension.....	136

Annexe 3 : Études coût-utilité des soins pharmaceutiques en hypertension	140
Annexe 4 : Désignation des caractéristiques de la population	146
Annexe 5 : Probabilité annuelle de subir un évènement	147

Liste des tableaux

Tableau I.	Interventions du groupe recevant les soins améliorés du pharmacien.....	66
Tableau II.	Coûts des différents sous-types d'AVC selon l'ECP de l'ICIS.....	85
Tableau III.	Coûts des différents sous-types d'IM selon l'ECP de l'ICIS	85
Tableau IV.	Résumé des coûts.....	88
Tableau V.	Résumé des valeurs d'utilité.....	91
Tableau VI.	Analyses de sensibilité prévues	92
Tableau VII.	Résultats par patient de l'analyse économique.....	95
Tableau VIII.	Analyses de sensibilité déterministe.....	98
Tableau IX.	Analyses de scénario	101

Liste des figures

Figure 1.	Schéma du modèle pharmacoéconomique	61
Figure 2.	Nombre cumulatif de patients ayant eu un AVC.....	96
Figure 3.	Nombre de patients ayant eu un IM.....	97
Figure 4.	Nombre cumulatif de patients dans l'état de santé « post-évènement cardiovasculaire »	97
Figure 5.	Diagramme de Tornado des analyses de sensibilité	99

Liste des sigles

ACMTS : Agence Canadienne des Médicaments et des Technologies de la Santé

AVAQ : Année de vie ajustée par la qualité

AVC : Accident vasculaire cérébral

C-HDL: Cholestérol à lipoprotéine de haute densité

CIM-9 : Classification Internationale des Maladies, 9^{ème} édition

C-LDL: Cholestérol à lipoprotéine de faible densité

DSQ : Dossier Santé Québec

ECP : Estimateur des coûts par patient

EQ-5D : EuroQol-5D

HTA : Hypertension artérielle

ICIS : Institut Canadien d'Information sur la Santé

IM : Infarctus du myocarde

IMS: Intercontinental Medical Statistic

INESSS : Institut National d'Excellence en Santé et Services sociaux

MeSH: Medical Subject Heading

mmHg : millimètre de mercure

OCDE : Organisation de Coopération et de Développement Économique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RAMQ : Régie de l'Assurance-Maladie du Québec

RGAM : Régime Général d'Assurance-Médicament

SF-36 : Short-Form 36

Dédicace

Aux étudiants, pharmaciens et pharmacoéconomistes de ce monde qui s'intéressent aux pratiques et aux rémunérations orientées en fonction de valeur sociétale produite. À ceux qui changent d'idée et qui prennent des chemins moins parcourus. Et à ceux qui m'ont accompagné sur ce chemin.

Remerciements

D'abord et avant tout, je voudrais remercier mon directeur de recherche, Jean Lachaine, pour son accompagnement et ses conseils à travers ce passage aux cycles supérieurs qui a eu un effet majeur dans mon cheminement professionnel. J'aimerais également remercier Mme Céline Fiset, pour son attention et sa sensibilité. Pour la confiance qu'elle a placée en moi à plus d'une reprise, pour sa générosité et pour le rôle important qu'elle a joué dans tout mon parcours universitaire, je tiens à remercier Mme Ema Ferreira.

J'aimerais également remercier mes parents qui m'ont donné les outils pour réussir et qui encore aujourd'hui agissent comme de précieux conseillers. Je suis également reconnaissant envers mon petit frère et ma petite sœur pour leur présence et leur empathie dans les moments importants. Je remercie également Mariane Poitras, ma meilleure moitié des dernières années. Le privilège de sa présence dans ma vie me permet d'être un meilleur étudiant, un meilleur pharmacien et une meilleure personne.

J'aimerais également remercier les étudiants qui ont contribué à mon parcours et envers qui je dois beaucoup, notamment Andréa Senay, Stéphanie Collins et Maxim Lemelin.

J'aimerais également exprimer ma reconnaissance envers mes collègues de travail à l'Institut National d'Excellence en Santé et Services sociaux, lesquels m'ont permis de décupler mon développement professionnel et avec lesquels je nourris dorénavant un précieux lien d'amitié.

À vous lecteurs, je vous remercie de prendre de votre précieux pour temps pour consulter ce mémoire. Je vous laisse sur un passage de *"If"*, de Rudyard Kipling, ayant teinté ma démarche depuis le début de cette maîtrise.

*"If you can meet with Triumph and Disaster
And treat those two impostors just the same
Yours is the Earth and
Everything that's in it"*

Chapitre 1 : Recension des écrits

1.1 Hypertension

1.1.1 Description générale de la pathologie

L'hypertension artérielle est une maladie chronique qui peut mener à des complications cardiovasculaires et rénales importantes. Il s'agit d'une condition assez fréquente dont la prévalence augmente avec l'âge (1). L'hypertension se qualifie comme un état dans lequel la paroi des vaisseaux sanguins, des artères plus particulièrement, est soumise de façon soutenue à une pression anormalement élevée. La pression sanguine est exprimée sous la forme de deux chiffres pour désigner le pic et le nadir de la pression artérielle. Ce phénomène s'explique par la nature pulsative du cœur qui pompe le sang plutôt que d'irriguer l'organisme de façon continue. La contraction du cœur se nomme la systole. Cette contraction amène un pic de pression que l'on appelle simplement « pression systolique ». Lorsque le cœur se relâche, ce qu'on appelle la diastole, les vaisseaux se détendent également et on peut alors mesurer la pression diastolique. Comme pour toute mesure de pression artérielle, l'unité privilégiée pour mesurer la pression artérielle est le millimètre de mercure (mmHg). Une pression normale chez l'adulte devrait se tenir aux alentours de 120 mmHg lors de la systole et à environ 80 mmHg lors de la diastole (2). Cela dit, une pression plus basse ne signifie pas systématiquement qu'il y a pathologie et pareillement pour une pression plus élevée.

L'hypertension est une maladie généralement asymptomatique. C'est d'ailleurs pourquoi nous y référons parfois en tant que « tueur silencieux ». Cela dit, l'hypertension peut, dans de rares cas, causer certains symptômes comme des maux de tête, un essoufflement, des vertiges, des

douleurs thoraciques, des palpitations cardiaques ou des saignements de nez. Ces symptômes pourraient être associés à ce qu'on appelle une crise hypertensive ($>180/120$ mmHg), laquelle mérite une consultation rapide à l'urgence d'un hôpital (3).

Pour comprendre les complications produites par l'hypertension, il faut revenir au fonctionnement du cœur. Ce dernier pompe le sang dans les vaisseaux sanguins traversant les parties du corps nécessitant une oxygénation ainsi qu'un apport en nutriments. Le cœur doit générer une pression assez importante pour que le sang puisse se rendre aux endroits les plus périphériques du corps humain. Lorsque la pression dans les vaisseaux est élevée, le cœur doit pomper avec plus de force pour la compenser. Lorsqu'une telle situation persiste pendant plusieurs années, cela peut mener à un infarctus du myocarde (IM) ou à une hypertrophie ventriculaire, desquels peut découler une insuffisance cardiaque. Les vaisseaux quant à eux peuvent progressivement s'affaiblir, de sorte que des anévrismes peuvent se créer. Un anévrisme consiste en une dilatation anormale de la paroi d'un vaisseau sanguin, laquelle augmente le risque de rupture spontanée du vaisseau ou encore la formation d'un caillot. Une rupture au niveau d'une artère cérébrale produit un accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique, alors que la formation d'un caillot bloquant l'oxygénation du cerveau entraînera plutôt un AVC ischémique. La même situation peut se produire dans une artère coronarienne. Selon le degré d'occlusion de l'artère, il en résulte une crise d'angine ou un IM. Toutes ces complications peuvent être fatales et sont donc des sources de préoccupations importantes qui expliquent les efforts de traitement de l'hypertension artérielle. Cette condition peut amener un large éventail de complications un peu moins fréquentes, mais non moins préoccupantes, comme la cécité, la démence ainsi que l'insuffisance rénale (4). À titre informatif, un événement coronarien

résultant en dommage cardiaque est appelé un infarctus alors qu'on parle d'angine instable lorsque le muscle est demeuré intact (5).

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), les maladies cardiovasculaires expliquent près de 17 millions de décès annuellement dans le monde (4), dont 9,4 millions seraient dus à l'hypertension. Plus précisément 45 % et 51 % des décès attribuables aux maladies cardiaques et aux AVC, respectivement, seraient imputables à l'hypertension. En 2013, au Canada, les taux de mortalité secondaires aux cardiopathies ischémiques sont de 12 à 74 par 100 000 habitants et ceux secondaires aux AVC sont de 11 et 45 par 100 000 habitants. Avec le vieillissement des populations, la prévalence de l'hypertension est amenée à augmenter également. Tout comme pour les patients normotendus, la mortalité absolue des patients hypertendus a diminué, mais dans une moindre mesure. Ceci signifie que leur risque relatif de mortalité est plus élevé qu'avant. En effet, entre 1998 et 2010, il est passé de 1,20 à 1,60. Ceci pourrait notamment être expliqué par les autres risques cardiovasculaires qui sont régulièrement présents chez des patients hypertendus (6).

1.1.2 Pathophysiologie de l'hypertension

La perte du contrôle de l'hypertension artérielle est expliquée par un mauvais fonctionnement de plusieurs mécanismes physiologiques qui interagissent entre eux. On sait notamment que la cascade de régulation endocrinienne qu'est le système rénine-angiotensine aldostérone agit comme élément clé dans la gestion de la pression sanguine. De plus, certains mécanismes neuronaux du système nerveux autonome peuvent être impliqués. Un débalancement des mécanismes de régulation du calcium, du sodium et de l'hormone natriurétique peuvent également être en cause. Une combinaison de ces facteurs explique probablement la dérégulation de la pression artérielle chez un patient hypertendu (1). Dans tous les cas, que le

système rénal joue un rôle crucial dans la régulation de la pression artérielle, notamment par le contrôle du volume sanguin et des électrolytes (7).

1.1.3 Prévalence, taux de contrôle et coûts

Selon l’OMS, en 2013, la prévalence mondiale de l’hypertension était de 40 % chez les plus de 25 ans (4). Au Canada, les analyses de Padwal et coll. nous indiquent que la prévalence de l’hypertension chez les adultes était de 22,6 % en 2012-2013, soit une augmentation relative de 19,6 % par rapport à 2009-2011. De ces patients, seulement 68,1 % avaient une hypertension traitée et contrôlée (<140/90 mmHg). Chez les hommes la prévalence de l’hypertension est estimée à 23,6 %, 70 % seraient contrôlés par leur traitement. La prévalence chez les femmes est moins élevée, soit de 21,6 %. Aussi, la proportion de celles qui sont traitées et contrôlées (66 %) est également légèrement plus basse. Le taux de contrôle s’est nettement amélioré dans les dernières années, passant de 13,2 % en 1992 à 64,6 % en 2007. Le taux de contrôle n’a pas beaucoup bougé depuis. Le taux de contrôle mondial, quant à lui, se situait autour de 32,5 % entre 2003 et 2009 (8).

Les analyses de Padwal indiquent également que les coûts au Canada en antihypertenseurs ont diminué entre 2007-2014, tandis que le nombre moyen d’antihypertenseurs prescrits par patient a augmenté. En effet, les analyses des données colligées par Intercontinental Medical Statistic (IMS) indiquent que les coûts totaux en prescription de médicaments sont passés d’environ 2,6 milliards à 2 milliards. Ce phénomène pourrait s’expliquer par une utilisation croissante de produits génériques. Alors qu’un patient consommait en moyenne 2,5 antihypertenseurs en 2007, ce nombre se situait à 3 en 2014 (6).

1.1.4 Facteurs de risque

Les facteurs de risque peuvent être qualifiés comme étant modifiables ou non modifiables. Certains facteurs de risque de l'hypertension sont non-modifiables, ce qui veut dire qu'ils ne peuvent être adressés par la médecine ou par un changement de la part du patient. Ces principaux facteurs sont l'âge, le sexe, l'histoire familiale ainsi que l'ethnicité (9). La connaissance de ces risques ne mènera pas systématiquement à une intervention thérapeutique. Le facteur de risque le plus prédictif est l'âge, bien qu'il soit parfois difficile de distinguer son effet de celui d'autres comorbidités qui sont, elles aussi, influencées par l'âge. En plus du vieillissement biologique inévitable, l'âge peut être associé une réduction de l'activité physique, ce qui augmente le risque de souffrir de conditions chroniques comme l'hypertension artérielle. En ce qui concerne le sexe, les femmes sont généralement moins affectées que les hommes. Leur mortalité cardiovasculaire s'apparente à celle d'un homme de 10 ans de moins qu'elles. Un individu disposant d'une histoire familiale de maladie cardiovasculaire possède un risque plus élevé de subir lui-même un événement cardiovasculaire. Bien que la définition « d'histoire familiale cardiovasculaire » soit définie différemment d'une ligne directrice à une autre, cette notion de risque augmenté est bien acceptée (10). On pense cependant que ce facteur de risque mesure probablement d'autres facteurs environnementaux de façon indirecte qui sont partagés par les membres d'une même famille, plutôt que de simples facteurs génétiques. En ce qui concerne l'ethnicité comme facteur de risque, on remarque notamment que les maladies cardiovasculaires sont plus élevées dans les pays d'Asie du Sud et dans les populations africaines. Cette prévalence augmentée pourrait être expliquée par des facteurs environnementaux et biologiques.

Les facteurs socio-économiques agissent comme déterminants de la santé pour une panoplie de maladies, dont l'hypertension. Par exemple, un faible revenu ou un faible niveau d'éducation

peuvent avoir des effets négatifs sur la santé. Du côté des facteurs environnementaux, l'urbanisation peut favoriser le recours à la restauration rapide et à la sédentarité (4).

Parmi les risques modifiables, plusieurs sont comportementaux, comme le tabagisme, la sédentarité, l'alimentation trop riche en sodium et pauvre en fibres, la consommation excessive d'alcool et la mauvaise gestion du stress (4).

L'hypertension peut être considérée comme un facteur de risque de maladie cardiovasculaire parmi tant d'autres, comme tous ceux énumérés ci-haut. Le cumul de ces facteurs de risque augmente le risque de souffrir d'une complication cardiovasculaire comme un AVC, un IM ou encore une crise d'angine. D'autres conditions sont également considérées comme des facteurs de risque de développement d'une complication cardiovasculaire, comme le diabète, la dyslipidémie et l'obésité. Des études épidémiologiques à long terme ont suggéré que le risque de mortalité cardiovasculaire était trois fois plus élevé chez les patients atteints de diabète (11). Une relation linéaire positive existe entre le cholestérol à lipoprotéine de basse densité (C-LDL) et la maladie coronarienne, tandis que cette relation est inversée pour le cholestérol à lipoprotéine de haute densité (C-HDL) (12). En ce qui concerne l'obésité, ce facteur de risque serait responsable de 14 % chez les femmes, contre 11 % chez les hommes (13).

1.1.5 Lignes directrices cliniques sur la gestion de l'hypertension

Le Programme d'éducation canadien en hypertension (PECH), créé en 1999, aujourd'hui appelé Hypertension Canada, représente l'organisme responsable d'établir des recommandations au Canada sur les meilleures pratiques de prises en charge de l'hypertension. Puisque cette appellation est relativement récente et que nous nous référons à des lignes directrices qui sont antérieures au changement d'appellation, nous avons conservé le terme PECH dans ce mémoire.

Diagnostic

Les lignes directrices canadiennes de 2016 recommandent que la pression artérielle soit mesurée par un professionnel spécialement entraîné pour effectuer cette mesure avec précision (14). La prise de ces mesures peut se faire aux visites jugées appropriées pour déterminer le risque cardiovasculaire du patient et pour surveiller l'efficacité des traitements antihypertenseurs. Elles doivent se faire à l'aide de techniques et de méthodes validées. L'usage d'appareils électroniques d'oscillométrie au niveau du haut du bras est préféré aux méthodes d'auscultation. L'usage d'un appareil électronique, tant à la maison qu'à la clinique permet au patient de mesurer sa pression sans interaction avec un professionnel de la santé, dans un environnement calme et privé. De multiples mesures, prises de façon séquentielle, sont recommandées pour obtenir une valeur plus fiable de la pression artérielle.

Évaluation du risque cardiovasculaire

Les lignes directrices suggèrent d'évaluer le risque cardiovasculaire global des patients. Elles considèrent que les modèles multifactoriels de calcul du risque cardiovasculaire constituent des outils intéressants pour aider à estimer plus précisément le risque d'un individu. Elles recommandent d'utiliser ces modèles pour informer les patients de leur risque global, plutôt que de considérer les chiffres dans l'absolu. Des mesures analogues comme l'âge cardiovasculaire peuvent également être utilisées comme outil de discussion avec le patient (14).

Cible thérapeutique

La pression artérielle cible pour les adultes, sauf exception pour ceux avec certaines comorbidités, est en deçà de 140/90 mmHg. Pour les patients de 80 ans et plus, une pression artérielle systolique sous 150 mmHg est indiquée. Ainsi, bien que le PECH ne recommande pas d'amorcer un traitement dès qu'un patient âgé dépasse 150 mmHg de pression systolique, il

recommande l'atteinte de cette cible lorsqu'un traitement est initié. Plusieurs recommandations spécifiques sont formulées en fonction des comorbidités des patients, mais elles ne sont pas discutées en détail dans ce mémoire.

Traitement

Le traitement de l'hypertension est reconnu comme étant associé à des bénéfices significatifs. Nous disposons d'un arsenal thérapeutique diversifié, formé de cinq grandes classes thérapeutiques, chacune composée de différents agents. Ces classes thérapeutiques sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (IECA), les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine (ARA), les bloqueurs des canaux calciques (BCC), les diurétiques ainsi que les bloqueurs des récepteurs adrénergiques bêta (BB). Pour chaque classe thérapeutique, plusieurs agents différents sont disponibles et dans plusieurs posologies. Des médicaments en combinaison à dose fixe sont également commercialisés. Le Québec rembourse une panoplie d'antihypertenseurs, lesquels sont tous inscrits à la section régulière de la *Liste des médicaments* (15).

Des essais à répartition aléatoire à grande échelle ont montré que la réduction d'une pression artérielle élevée par des traitements pharmacologiques était associée à une réduction des événements cardiovasculaires (16-20). Parmi les premières études cliniques sur le sujet, Staessen et coll. ont évalué en 1997 un groupe de patients de 60 ans et plus ayant une pression systolique de 160-219 mmHg et une pression diastolique de 95 mmHg ou moins (20). Les patients ont été répartis aléatoirement dans l'un des deux groupes de traitement suivants :

- Nitrendipine (un BCC) à une dose de 10 à 40 mg par jour, avec l'ajout possible d'enalapril (un IECA) à une dose de 5 à 20 mg par jour et d'hydrochlorothiazide (un diurétique) à une dose de 12,5 à 25 mg par jour,

- Placebos correspondants.

Après un suivi de deux ans, les patients traités avaient une réduction supplémentaire statistiquement significative de 10,1/4,5 mmHg de leur pression artérielle. Les AVC et les évènements cardiaques non fatals ont respectivement diminué de 44 % ($p=0,007$) et de 33 % ($p=0,03$). Toutefois, les résultats ne démontraient pas de différence statistiquement significative sur la mortalité cardiaque ni sur la mortalité de toute cause. Les auteurs estiment que le traitement de 1000 patients pendant 5 ans à l'aide des régimes du même type pourrait prévenir 29 AVC et 53 évènements cardiovasculaires majeurs. Dahlof et coll. ont également évalué les bénéfices des antihypertenseurs dans une étude randomisée contrôlée comparant trois BB et un diurétique au placebo dans un groupe de 1627 patients âgés de 70 et 84 ans (18). Les issues d'intérêts étaient la fréquence d'AVC fatal et non fatal ainsi que les morts associées aux IM et autres morts cardiovasculaires. La pression systolique devait être entre 180 et 230 mmHg et la pression diastolique d'au moins 90 mmHg. Les patients ont été suivis pendant 25 mois en moyenne, soit environ deux ans. Au terme de l'étude, la pression artérielle moyenne était plus basse de 19,5 mmHg en systolique et de 8,1 mmHg en diastolique pour les patients traités. Les auteurs ont notamment observé une diminution de 40 % du risque d'AVC, d'IM et de morts cardiovasculaires dans le groupe traité. Il a été estimé que plus des deux tiers des patients auront une combinaison de deux agents ou plus (21). En effet, la maximisation des doses n'est pas toujours possible afin d'éviter les effets indésirables. Une polypharmacie, constituée de médicaments avec des mécanismes d'action différents est alors généralement privilégiée afin d'obtenir un bon contrôle de la pression artérielle (1). Les avantages de certains traitements comparativement à d'autres sur des issues cliniques précises comme la protection contre les AVC, contre les IM ou encore contre la protéinurie sont sujets à débat. Une méta-analyse de 30

essais cliniques totalisant 149 407 patients montre que les effets bénéfiques sont largement dus à la diminution de la pression artérielle plutôt qu'à un effet pharmacologique particulier (22).

Recommandations de prévention et de traitement

L'exercice physique, une diminution du poids, une supplémentation en potassium, une meilleure gestion du stress ainsi qu'une limitation de la consommation d'alcool et de sel sont tous des mesures qui pourraient contribuer à réduire la pression artérielle. Le traitement antihypertenseur devrait être prescrit pour toute pression systolique supérieure à 160 mmHg et toute pression diastolique supérieure à 100 mmHg. Les antihypertenseurs devraient fortement être considérés pour tout patient ayant une pression systolique supérieure à 140 mmHg ou une diastolique supérieure à 90 mmHg en présence de dommages à des organes cibles. Le traitement initial devrait être une monothérapie avec un diurétique, un BB, un IECA ou un ARA. Un antihypertenseur additionnel devrait être considéré lorsqu'un contrôle de la pression n'est pas obtenu en monothérapie à dose optimale. Ce deuxième agent devrait être choisi parmi les options de première intention. Un traitement initial en bithérapie est également considéré comme adéquat si la pression systolique est de 20 mmHg au-dessus de l'objectif thérapeutique ou si la diastolique est 10 mmHg au-dessus de la cible. Lorsque la pression artérielle n'est pas contrôlée avec deux agents ou plus, d'autres antihypertenseurs peuvent être ajoutés.

Individualisation du traitement

Une individualisation du traitement peut avoir lieu selon les comorbidités du patient. Ainsi, les antihypertenseurs ne sont pas tous mis sur un pied d'égalité dans certains sous-groupes de patients. Les comorbidités pouvant influencer le choix de l'agent sont le diabète, l'insuffisance cardiaque, l'IM récent, l'hypertension systolique élevée, l'hypertrophie du ventricule gauche,

l'antécédent d'AVC ou accident ischémique transitoire ainsi que la maladie rénale non diabétique avec protéinurie. En prenant l'exemple des patients atteints d'insuffisance cardiaque, les lignes directrices canadiennes sur l'hypertension recommandent spécifiquement un IECA ou un bêtabloqueur en traitement initial (14).

1.1.6 Persistance au traitement

Au Québec, une étude visant à estimer la proportion de patients qui maintiennent la prise de leur traitement antihypertenseur dans le temps a été menée en 2005 par Perreault et coll. (23). Il en ressort qu'après six mois 75 % des personnes prenaient toujours leur traitement. Après trois ans, cette proportion chutait à 55 %. Selon cette étude, la présence d'une hospitalisation, et non un plus grand nombre de visites médicales, était associée à une meilleure persistance. Cette étude a notamment permis de remarquer que le diabète, la dyslipidémie ainsi que la consommation de plus d'un antihypertenseur étaient associés à un meilleur taux de persistance à un an. Lachaine et coll. ont également étudié l'adhésion et la persistance aux antihypertenseurs, en 2008, à partir d'une analyse de patients traités entre 2000 et 2001. Leurs analyses ont permis de conclure que l'adhésion, définie comme une possession des médicaments correspondant à 80 % des jours de l'année, oscillait entre 50,9 % (diurétiques) et 64,9 % (IECA) (24).

1.1.7 Inertie clinique

Le phénomène de l'inertie clinique est bien connu. Il se décrit comme étant le manquement du clinicien à intensifier le traitement lorsque la pression artérielle s'élève ou demeure au-delà de l'objectif thérapeutique (25). Il s'agit d'un problème commun qui contribue au contrôle sous-optimal de la pression artérielle. La littérature médicale suggère que des programmes d'amélioration de la qualité ou encore que des approches standardisées d'intensification du

traitement peuvent permettre de combattre l'inertie clinique (26). Un modèle de soin dirigé par le pharmacien se concentrant particulièrement sur un titrage du médicament pourrait aider à réduire l'inertie clinique. Une étude à ce sujet suggère que cette approche permet potentiellement d'adresser le faible niveau de détection des patients non contrôlés et d'augmenter la fréquence de la mesure de la pression artérielle (27).

1.1.8 Portrait de la gestion de l'hypertension au Québec

L'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) a entrepris des travaux en 2012 visant à qualifier l'usage des antihypertenseurs dans la population québécoise. Les auteurs ont notamment recensé que l'adhésion aux traitements initiaux était généralement mauvaise et qu'une diminution de la persistance était observée avec le temps. Ainsi, leur étude avait pour objectif de dresser un portrait de l'usage des antihypertenseurs chez les Québécoises et les Québécois, et, secondairement, de comparer les résultats à des critères de bon usage basés sur les lignes directrices du PECH 2006. Une cohorte de patients bénéficiaires du régime général d'assurance-médicaments (RGAM) ayant rempli une ordonnance d'un antihypertenseur entre 2007 et 2009 ont été analysés. L'état de la consommation des médicaments, en incluant les renouvellements, a été observé aux 3^e, 12^e et 24^e mois suivant l'initiation du traitement chez des patients nouvellement diagnostiqués.

Selon leurs analyses, 37 % des adultes couverts par le RGAM prenaient un antihypertenseur durant la période observée. En 2009, les dépenses en antihypertenseurs représentaient 589 millions de dollars au Québec. À l'époque, le RGAM couvrait 3,2 millions de personnes, dont 32 % étaient âgés de 65 ans et plus. L'ensemble des dépenses engagées pour les médicaments et les services pharmaceutiques a atteint 3,7 milliards durant cette année (28). Au Canada, les coûts totaux en antihypertenseurs avoisinaient 2,9 milliards en considérant les régimes privés et

publics selon IMS (6). Ceci signifierait que les dépenses de la régie de l'Assurance-Maladie du Québec (RAMQ) en antihypertenseurs représentaient 20 % des sommes déboursées au Canada pour ces ceux-ci. Cette proportion est cohérente avec le fait que la population québécoise représente approximativement 20 % de celle du Canada (29).

Le rapport de l'INESSS indique que les nouveaux utilisateurs d'antihypertenseur représentaient 41,4 % des patients traités en 2009. Les individus âgés de plus de 60 ans et les femmes représentaient respectivement 69 % et 55 % des patients. Parmi les nouveaux utilisateurs, 82,5 % commençaient le traitement avec une monothérapie. Les patients débutaient à 23,4 % avec un ARA, 18 % avec un IECA, 15,9 % avec un diurétique, 12,9 % avec un BCC et 11 % avec un BB.

Après trois mois, 19,9 % des utilisateurs recevaient une bithérapie et 4,3 % une trithérapie. Les combinaisons de deux agents étaient surtout formées d'un ARA et d'un diurétique. Les combinaisons de trois médicaments ou plus impliquaient un diurétique la plupart du temps. Une faible proportion prenait un BB associé avec un IECA ou un BCC associé avec un ARA.

En tout et partout, les patients recevant une combinaison de traitements aux mois 3, 12 et 24 étaient respectivement de 24 %, 32 % et 28 %. La persistance au traitement observée à 12 mois ainsi qu'à 24 mois était stable, soit environ de 69 %. Pour augmenter la persistance à long terme, on peut penser que les Québécois et les Québécoises pourraient bénéficier d'un meilleur accompagnement de la part des professionnels de la santé.

Il apparaît donc que la population québécoise pourrait bénéficier d'une prise en charge plus intensive de la gestion de l'hypertension artérielle.

1.2 Cadre législatif de l'exercice de la pharmacie au Québec

La *Loi modifiant la Loi sur la pharmacie*, aussi appelée la *Loi 41*, est entrée en vigueur le 20 juin 2015. Cette loi découle du projet de loi 28. L'adoption de ce dernier a fait suite à un effort débuté en mars 2011 lors de la Semaine de la sensibilisation à la pharmacie (30). Cette loi a permis l'octroi au pharmacien de nouvelles activités réservées, soit :

- prescrire un médicament pour une condition mineure ;
- prescrire un médicament lorsqu'aucun diagnostic n'est requis ;
- prescrire et interpréter une analyse de laboratoire ;
- prolonger l'ordonnance d'un médecin ;
- ajuster l'ordonnance d'un médecin ;
- substituer un médicament lors de rupture d'approvisionnement ;
- administrer un médicament afin d'en démontrer l'usage approprié.

Dans le contexte de l'optimisation du traitement de l'hypertension, nous nous intéressons surtout à l'activité permettant d'ajuster l'ordonnance d'un médecin.

Le projet de loi 28 est venu préciser les modalités d'application et de facturation des nouveaux actes pharmaceutiques. (31). Il précise notamment que ces services seront remboursés dans le cadre de l'assurance-médicaments et non de l'assurance-maladie. Cette décision crée, dès lors, un déséquilibre et limite l'accès des patients aux services des pharmaciens en leur imposant le paiement d'une franchise et d'une coassurance pour bénéficier des services du pharmacien. Pour éviter d'avoir à déboursé un montant direct, ils pourraient donc être tentés de se rendre à la clinique médicale, ce qui occasionnerait un plus grand délai d'accès aux soins. La loi prévoit également que certains des nouveaux actes, dont la prescription d'analyses de laboratoire, soient obligatoirement remboursés par l'État et ce, à coût nul. Cette contrainte légale fait en sorte que

le pharmacien ne peut facturer au patient ou à un autre tiers privé. Cet acte est automatiquement « remboursé » par l'État, à un tarif prévu de 0 \$.

Concernant le droit du pharmacien d'ajuster l'ordonnance du médecin, celui-ci peut dorénavant prendre en charge l'ajustement des doses d'un médicament pour l'atteinte de cibles thérapeutiques, préalablement fournies par le médecin traitant. Le modèle de rémunération prévu varie selon le champ thérapeutique visé par les médicaments ajustés. Ainsi, selon le Manuel des pharmaciens n° 260 de la RAMQ, trois catégories de champs thérapeutiques ont été créées :

- Catégorie 1 : Hypertension artérielle, dyslipidémie, hypothyroïdie, diabète non insulino-dépendant, migraine (traitement prophylactique)
- Catégorie deux : Diabète insulino-dépendant
- Catégorie 3 : Anticoagulothérapie

Le service pharmaceutique de suivi et d'ajustement des doses doit comprendre une rencontre initiale puis des visites de suivi. Le tarif de ce service est associé au type de service et au nombre de rencontres. Pour les interventions de la catégorie 1, le pharmacien peut facturer pour trois rencontres. Pour la rencontre initiale, le tarif prévu est de 15,50 \$ si le pharmacien prend en charge une seule condition clinique, et de 19,50 \$ s'il en prend deux ou plus. Pour les deux rencontres de suivi subséquentes, un forfait annuel de 40 \$ est facturable, pour un maximum de deux réclamations de 20 \$ par année. Le pharmacien est tenu de faire un minimum de deux interventions de suivi par année auprès du patient. Ces suivis doivent porter sur l'atteinte des cibles thérapeutiques. Les interventions doivent être documentées au dossier du patient et le médecin doit être avisé des changements de doses faits par le pharmacien.

Le service du pharmacien étant couvert par l'assurance-médicaments, il convient d'expliquer brièvement les modalités de fonctionnement de ce système de couverture. Au Québec, chaque résident permanent doit être couvert en tout temps par un régime d'assurance-médicaments, public ou privé (32). Un individu est tenu d'adhérer à un régime privé s'il est admissible. Il couvrira par le fait même son conjoint ou sa conjointe ainsi que ses enfants. Les individus non admissibles aux régimes privés sont admissibles au RGAM. L'adhésion au régime public implique de payer une prime annuelle, indépendamment de l'achat de médicaments. Cette prime est perçue par Revenu Québec et peut aller jusqu'à 667 \$. Au moment de l'achat des médicaments, l'individu doit payer une franchise mensuelle de 19,45 \$, en plus d'une coassurance de 34,8 % (en date du 1er juillet 2017). Le total de ces deux montants ne peut dépasser 88,34 \$ par mois pour la grande majorité des patients. Dans le cadre du régime d'assurance-médicaments, le pharmacien peut facturer pour les services suivants :

- prescrire un médicament pour le traitement de certaines conditions mineures lorsque le diagnostic et le traitement sont connus ;
- prescrire un médicament pour lequel aucun diagnostic n'est requis ;
- ajuster une ordonnance d'un médecin ;
- prolonger une ordonnance d'un médecin.

Le coût de ces services sera donc intégré dans le coût de la franchise mensuelle et de la coassurance qui doivent être payées par le patient. À notre connaissance, aucune compagnie d'assurance privée ne rembourse à ce jour les services pharmaceutiques des pharmaciens.

1.3 Types d'analyse économique

Toute analyse économique porte sur la comparaison de différentes alternatives. Ceci reste vrai indépendamment du domaine d'activité étudié. Dans le domaine de la santé, on pourrait ainsi comparer l'usage de différents médicaments pour une même indication thérapeutique ou encore de différentes techniques de chirurgie, voire même de différents modèles de soins. Lors de cette comparaison, nous cherchons à savoir si nous sommes satisfaits des ressources supplémentaires requises pour privilégier une intervention par rapport à une autre. Il faut se demander si ces ressources auraient globalement offert plus de bénéfice si elles avaient été investies ailleurs.

Pour répondre à cette question, l'analyse économique doit s'intéresser aux coûts et aux conséquences des options considérées. D'ailleurs, cette analyse est uniquement d'intérêt dans un contexte de ressources limitées, soit lorsqu'il est impossible de financer l'ensemble des interventions possibles. En considérant que les besoins en santé sont infinis, il y aura toujours de nouvelles interventions à financer. Toutefois, la croissance de la capacité à payer ne suit pas nécessairement les besoins ou les coûts du système. L'analyse économique cherche à rendre explicites les critères qui supportent une conduite plutôt qu'une autre, de façon à ce que la décision ultime soit éclairée. Pour ce faire, il faut identifier, mesurer et pondérer l'importance des conséquences et des coûts associés aux alternatives considérées ([33](#)).

1.3.1 Analyse coût-efficacité

Lorsqu'il est possible de comparer deux interventions qui diffèrent seulement sur l'ampleur d'un effet commun, il est possible de produire une analyse coût-efficacité. Cette analyse calcule la différence des coûts attribuables à chaque intervention, laquelle est mise en relation avec la différence sur le paramètre commun évalué. On peut par exemple penser à deux interventions

affectant la longévité d'un individu, sans égard à la qualité de vie. Les résultats seront alors ramenés en coûts incrémentaux par année de vie gagnée. Un coût par infarctus évité de même qu'un coût par millimètre de mercure diminué représentent également des exemples de résultat d'analyse coût-efficacité. Il reste ensuite à se demander s'il est jugé acceptable de déboursier la somme supplémentaire pour permettre le gain estimé. Toutefois, lorsque les interventions diffèrent sur plus d'un paramètre, notamment sur la qualité de vie, l'analyse coût-efficacité devient un devis moins adéquat pour mettre en relation les différences de coût et de conséquence entre chaque alternative (33).

1.3.2 Analyse coût-utilité

Ce type d'analyse est une variante de l'analyse coût-efficacité. Certaines publications feront référence à des analyses coût-efficacité alors qu'il s'agit plutôt d'une étude dont les résultats sont décrits en année de vie ajustée par la qualité (AVAQ), ce qui réfère à une analyse coût-utilité. La différence principale entre ces deux devis porte sur le fait que l'analyse coût-utilité utilise une mesure générique du bénéfice de santé, généralement l'AVAQ. L'utilisation d'une telle mesure permet de comparer des programmes, sans qu'ils soient nécessairement associés à la même aire thérapeutique. De cette façon, le coût d'opportunité du remboursement d'un nouvel appareillage d'échographie peut être mis en relation avec le remboursement d'une nouvelle thérapie génique. Pour effectuer une analyse coût-utilité, il est nécessaire de statuer formellement sur l'importance que nous accordons à chacune des conséquences considérées. La valeur d'utilité est un outil qui permet de faire une telle manœuvre. En économie, l'utilité sert à déterminer la préférence des individus. Pour ce faire, différentes méthodes sont possibles, dont le questionnaire validé EuroQol-5D. Dans l'ensemble, lors d'une analyse coût-utilité, l'impact des alternatives étudiées sur différents paramètres sera analysé. Une transformation

mathématique sera effectuée pour déterminer l'impact en termes d'AVAQ pour chacun de ces paramètres (ex. AVC, IM). Finalement, les AVAQ seront sommés de façon à calculer la quantité totale produite. Ces AVAQ seront alors mis en relation avec les coûts totaux engagés par chaque alternative (33).

1.3.3 Analyse de type minimisation des coûts

Lorsqu'il est considéré que des alternatives sont globalement équivalentes, tant en termes d'efficacité que d'innocuité, on peut alors effectuer une analyse de type minimisation des coûts. Dans ce contexte, une simple comparaison des coûts, sans description des conséquences, est jugée suffisante pour aiguiller la prise de décision (33).

1.3.4 Analyse coût-bénéfice

L'analyse coût-bénéfice valorise tant les coûts que les conséquences en termes monétaires. Ceci implique d'être en mesure de mettre un prix sur chacune des conséquences étudiées. L'attribution d'une valeur monétaire aux conséquences s'effectue selon différentes méthodes qui ne seront pas abordées ici.

1.3.5 Analyse coût-conséquence

L'analyse coût-conséquence consiste simplement à mettre en parallèle les coûts et les conséquences associées à chaque alternative évaluée. Il n'y aura généralement pas de tentative de projection à long terme des coûts ni des conséquences. Cette analyse n'attribue pas de pondération à chacune des conséquences décrites et laisse le lecteur faire sa propre appréciation. Elle rend généralement plus difficilement compte des probabilités et de l'incertitude associée à chaque scénario.

1.4 Impact clinique de l'intervention du pharmacien en hypertension

1.4.1 Méthode de revue de la littérature médicale

L'objectif de cette revue de littérature médicale était de dresser un tableau sommaire des études cliniques portant sur l'évaluation de l'impact des interventions du pharmacien sur le contrôle de la pression artérielle lorsqu'il travaille en milieu communautaire. Nous voulions également vérifier la validité externe de ces études par rapport au contexte québécois. Une recherche a donc été effectuée sur MEDLINE sans limites d'horizon temporel à l'aide de mots-clés de type *Medical Subject Heading* (MeSH). Nous avons fait une recherche des mots-clés « pharmacist », « hypertension » et « community ». Le moteur de recherche a généré 51 résultats. Les critères d'inclusion étaient les suivants : publication en anglais, abrégé disponible, devis clinique d'essai prospectif contrôlé (quasi expérimental au minimum). Les publications francophones n'ont pas été recherchées. Ceci a restreint le nombre d'études retenues à 32. Nous avons par la suite exclu les études pour lesquelles l'intervention du pharmacien employait un outil de télémédecine ainsi que les études pour lesquelles les résultats portaient uniquement sur l'adhésion. Au terme de ce processus, quinze études ont été retenues pour des fins d'analyse et de description, lesquelles ont été publiées entre 2002 et 2017. Un tableau résumé des études recensées est disponible à l'annexe 1.

1.4.2 Résultats de la revue de littérature médicale

En 2002, Garcao et coll. ont réalisé une étude randomisée contrôlée évaluant la pratique des pharmaciens pratiquant en milieu communautaire au Portugal ([34](#)). L'étude portait sur 100

patients répartis aléatoirement et suivis pendant 6 mois. Les patients avaient un âge moyen entre 63 à 66 ans (selon le bras de l'étude), ainsi qu'une pression artérielle au départ d'environ 150/85 mmHg. Les patients du groupe d'intervention rencontraient le pharmacien pendant 6 mois, et ce, mensuellement. Lors de ces rencontres, le pharmacien mesurait la pression artérielle à l'aide d'un sphygmomanomètre manuel, établissait un plan de soins non pharmacologiques avec le patient et remettait des feuillets éducatifs sur l'hypertension et l'alimentation. Le pharmacien contactait le médecin par écrit ou verbalement afin de proposer des changements au régime thérapeutique lorsque pertinent. Les patients du groupe témoin recevaient des services pharmaceutiques dits « traditionnels » par les auteurs, ce qui consistait en un bref conseil, une revue des médicaments ainsi qu'un suivi des effets indésirables. La pression artérielle des patients était mesurée au début et à la fin de l'étude seulement. Au terme de l'étude, la proportion de patients ayant une pression artérielle non contrôlée (définie comme $>140/90$ mmHg) a diminué de 77,4 % dans le groupe d'intervention ($p < 0,001$) et de 10,3 % dans le groupe témoin ($p < 0,48$). Parmi les 50 patients du groupe d'intervention, seize problèmes associés à l'efficacité des médicaments ont été identifiés, dont douze ont été résolus. Cette étude nous montre qu'un suivi plus régulier du patient accompagné d'une discussion et d'une évaluation plus approfondie du patient peut mener à diminution de la pression artérielle. Elle permet notamment d'identifier des problèmes associés au traitement qui seraient passés inaperçus autrement. Une limite de cette étude n'était pas à double insue. En effet, les pharmaciens impliqués dans cette recherche répartissaient eux-mêmes les groupes. (34).

En 2002, Vivian et coll. ont réalisé un essai à répartition aléatoire prospectif aux États-Unis. Ils ont évalué la pression artérielle, l'adhésion ainsi que la satisfaction des patients pour les soins prodigués après 6 mois (35). L'étude comportait seulement 57 patients. Le groupe

d'intervention travaillait dans une clinique. Le pharmacien pouvait faire des changements dans la médication et ajuster les posologies. Après 6 mois, 81 % des patients dans le groupe d'intervention avaient une pression artérielle par opposition à 30 % dans le groupe recevant les soins usuels. Aucune différence significative n'a été notée entre les deux groupes d'après le questionnaire général de qualité de vie SF-36. Cette étude offre des résultats prometteurs sur l'effet de l'ajustement du traitement par un pharmacien, mais dont la validité externe est limitée puisque les pharmaciens exerçaient dans un centre médical plutôt que dans une pharmacie communautaire.

En 2005, Erhun et coll. ont réalisé une étude randomisée au Nigéria dans laquelle ils évaluaient l'effet d'un protocole d'intervention spécifique sur des patients hypertendus (36). Dans cette étude, le pharmacien effectuait de multiples interventions dont la formulation de conseils sur les médicaments, l'éducation sur l'hypertension, de même que l'ajustement des médicaments. L'étude a été conduite auprès de 51 patients non compliqués qui devaient recevoir le régime thérapeutique suivant : amlodipine 5 mg + hydrochlorothiazide 50 mg ou du méthyl dopa. Au début de l'étude, 92 % des patients avaient une pression artérielle non contrôlée. Au terme du suivi, seulement 36 % des patients avaient une pression qui demeurait non contrôlée. La région géographique de cette étude, ainsi que les critères d'inclusion, particulièrement en ce qui a trait à la spécificité du régime thérapeutique requis limite la généralisation des conclusions à un contexte québécois.

Chabot et coll. ont réalisé une étude clinique au Québec en 2003 visant à explorer l'effet d'un programme d'intervention sur la pression artérielle (37). Ils visaient également à identifier les facteurs qui pouvaient influencer l'ampleur de l'effet de l'intervention. Cette étude quasi expérimentale incluait 100 patients hypertendus suivis sur une période de 9 mois. Un système

électronique d'aide à la décision a été implanté dans quatre pharmacies offrant des soins pharmaceutiques. Dans les cinq autres pharmacies agissant comme contrôle, les pharmaciens continuaient à prodiguer leurs soins usuels. Chez les patients des pharmacies utilisant le système d'aide à la décision, on a observé une diminution moyenne de la pression systolique de 7,8 mmHg tandis que celle des patients du groupe témoin ont augmenté de 0,05 mmHg. L'effet de l'intervention était plus marqué chez les patients ayant un revenu élevé. Bien que cette étude ait été effectuée dans un contexte québécois, elle date de plusieurs années. La pratique de la pharmacie a évolué entretemps au Québec. Il est intéressant de constater que les patients ayant un meilleur revenu bénéficiaient davantage des services du pharmacien. Il serait utile de vérifier si cet effet de sous-groupes persiste dans d'autres études cliniques. Malheureusement, parmi les autres essais à répartition aléatoire contrôlés recensés sur l'impact du pharmacien dans le traitement de l'hypertension, les résultats ne sont pas stratifiés en fonction du revenu des patients.

En 2005, Zillich et coll. ont vérifié l'effet d'un suivi de la pression artérielle à domicile par un pharmacien communautaire (*HOME study*) dans une étude conduite aux États-Unis (38). Cet essai a inclus douze pharmacies communautaires. Les patients étaient tous traités. Certains recevaient des soins dits de « haute intensité » tandis que d'autres recevaient des soins dits « de faible intensité ». Pour cette dernière intervention, les pharmaciens mesuraient simplement la pression artérielle des patients à la pharmacie. Les médecins étaient avisés des résultats. Les patients recevant une intervention de haute intensité rencontraient leur pharmacien en personne quatre fois sur une période de trois mois. Celui-ci prenait leur pression artérielle, vérifiait la méthode de mesure du patient pour mesurer sa pression artérielle et évaluait l'usage des médicaments. Cette étude a évalué 120 patients traités sous antihypertenseurs. Le nombre moyen d'antihypertenseurs n'a pas été rapporté. La pression artérielle des patients au départ

était de 150/85 mmHg. Près du tiers d'entre eux était atteint de diabète, environ 40 % étaient atteints d'une maladie coronarienne et 50 % d'une dyslipidémie. L'âge moyen des patients du groupe d'intervention était de 68 ans contre 63 ans pour ceux du groupe de contrôle. Au terme du suivi, les patients recevant l'intervention étudiée avaient une pression systolique plus basse de 4,5 mmHg en systolique et de 3,2 mmHg en diastolique ($p = 0,012/p = 0,03$). Par l'intermédiaire d'une fréquence plus importante des suivis ainsi que d'une discussion sur les médicaments, on peut noter une amélioration du contrôle de la pression artérielle. On peut penser que des patients recevant un encadrement plus rigoureux de la part d'un pharmacien seront plus motivés à changer leurs habitudes de vie, ce qui pourrait expliquer les résultats. La signification clinique d'une telle diminution mériterait d'être évaluée dans une étude à plus long terme pour mesurer l'impact sur des issues cliniques ultimes. Une des limites de cette étude est qu'il y a un débalancement des caractéristiques des patients entre les groupes. Aucune analyse de sous-groupe n'a été effectuée pour vérifier l'effet de ceux-ci sur les résultats obtenus.

En 2008, Green et coll. ont cherché à vérifier si un nouveau modèle de soins utilisant le web, un suivi à domicile de la pression ainsi que l'assistance d'un pharmacien pouvaient améliorer la pression artérielle (39). Dans cet essai à répartition aléatoire contrôlé tenu aux États-Unis, 730 patients, d'un âge moyen de 59 ans, ont été suivis pendant deux ans et demi. Les patients recrutés ne devaient pas être atteints de diabète, d'une maladie cardiovasculaire ou d'une maladie rénale. Trois bras étaient évalués dans cette étude. Les patients pouvaient être alloués aux soins usuels (premier groupe), à un suivi de la pression combiné à l'accès à un portail (deuxième groupe) ou à des soins pharmaceutiques en ajout du suivi de la pression artérielle combiné au portail web (troisième groupe). Le portail permettait au patient d'accéder à des courriels sécurisés, de renouveler leur médicament, de voir certains segments de leur dossier médical et d'accéder à

des ressources sur des modifications du style de vie. Les patients de ce troisième groupe prenaient leur pression artérielle à la maison et l'inscrivaient par la suite sur un site web où les pharmaciens révisaient les valeurs et offraient des conseils aux patients. Les pharmaciens contactaient au moins une fois par téléphone les patients pour compléter leur collecte d'information et développer un plan d'action avec le patient. Les patients du deuxième groupe pouvaient également ajouter leurs résultats sur le site web, mais sans bénéficier de la rétroaction du pharmacien. Environ 95 % des patients prenaient un antihypertenseur, dont 50 % n'en prenant qu'un seul. La pression artérielle des patients au départ approximait 150/90 mmHg. Les patients accédant seulement au portail web n'ont pas obtenu une réduction statistiquement significative de leur pression artérielle comparativement aux patients recevant des soins usuels. Pour les patients en contact avec le pharmacien sur le web, la réduction de la pression artérielle était statistiquement significative et particulièrement marquée pour ceux ayant une pression artérielle systolique au départ de 160 mmHg ou plus. La validité externe de cette étude est compromise par le fait que les patients recrutés n'étaient pas atteints de diabète ou d'une maladie cardiaque. Ceci peut faire en sorte que leur profil pharmacologique était plus facile à suivre. Il est attendu qu'un patient hypertendu soit atteint de d'autres comorbidités et donc associé à une prise de multiples médicaments. Bien que ces résultats soient intéressants, le suivi en ligne des pressions artérielles des patients est une pratique peu commune au Québec. Cela dit, des projets pilotes tels que Pharmacie 3.0 semblent indiquer qu'un tel modèle de soin pourrait voir le jour éventuellement ([40](#)).

En 2009, Planas et coll. ont évalué l'effet d'une visite à la pharmacie auprès d'un pharmacien pour des patients atteints d'hypertension et de diabète et traités dans une organisation de gestion intégrée des soins de santé. Cette étude a eu lieu aux États-Unis. Le pharmacien mesurait la

pression artérielle, éduquait le patient et contactait le médecin avec des recommandations lorsque des problèmes liés aux médicaments étaient identifiés. Seulement 55 patients ont été suivis durant cette étude. Ils avaient un âge moyen de 65 ans et une pression systolique au départ légèrement supérieure à 140 mmHg. Ils consommaient tous au moins un antihypertenseur, mais le nombre moyen n'est pas rapporté. Davantage de patients étaient obèses (IMC > 30 kg/m²) dans le groupe d'intervention (69 %) par rapport au groupe de contrôle (48 %). Les autres comorbidités ne sont pas rapportées. La proportion de patients contrôlés a significativement augmenté durant l'étude, passant de 16 % à 48 %, alors qu'elle a diminué de 20 % à 6,67 % dans le groupe de contrôle. Le pharmacien n'ajustait pas le traitement par lui-même dans ce groupe de patients. Cette étude souffre d'un très petit échantillon et d'une description peu détaillée des patients. Il aurait été intéressant d'avoir plus de détails sur d'autres comorbidités pour des patients pour s'assurer que la répartition aléatoire a bien fonctionné (41).

Dans leur étude de 2012, Amariles et coll. ont testé dans un essai randomisé contrôlé l'effet d'une méthode structurée de soins pharmaceutiques sur la pression artérielle ainsi que sur le cholestérol d'un groupe de patients suivis en pharmacie communautaire. Les patients étaient recrutés à la pharmacie et éligibles s'ils prenaient au moins une prescription d'un antihypertenseur, d'un antiplaquettaire, d'un hypolipémiant ou d'un hypoglycémiant oral. L'étude a suivi 714 patients, lesquels étaient âgés en moyenne de 63 ans, dont un peu plus de 80% des patients atteignaient déjà leur pression artérielle cible. Le profil pharmacologique des patients recrutés n'est pas décrit. Les pharmaciens recueillaient l'histoire médicale et médicamenteuse et prodiguaient des conseils liés aux traitements antihypertenseur et hypolipémiant. Les pharmaciens renvoyaient les patients en pharmacie à cinq reprises dans l'étude. Au terme de huit mois, davantage de patients étaient contrôlés au terme de l'étude dans

le groupe de patients structurés (52 % vs 43 %, $p = 0,017$). Dans cette étude, les patients du groupe d'intervention et du groupe de contrôle recevaient les soins de la part du même pharmacien. Il est ainsi possible que certains patients du groupe de contrôle aient reçu des soins plus relevés, par contagion. Les auteurs admettent que les patients du groupe de contrôle ont reçu des soins plus importants qu'à l'habitude, ce qui peut avoir réduit la différence entre les résultats de chaque groupe (42).

En 2012, Fikri-Benbrahim et coll. ont mesuré dans treize pharmacies communautaires situées en Espagne, à l'aide d'un devis quasi expérimental, l'effet de l'intervention d'un pharmacien basé sur un protocole détaillé. Les patients étaient rencontrés à domicile, conseillés et éduqués sur leur condition de santé. Les pharmaciens envoyaient par la suite un rapport personnalisé au médecin suivant leur rencontre avec les patients. Les patients du groupe de contrôle recevaient les soins usuels tels que prodigués à l'habitude par le pharmacien communautaire. Cette étude a évalué 176 patients traités au départ par un ou deux antihypertenseurs dans la plupart des cas. Leur pression artérielle au départ était en moyenne de 140/80 mmHg. Leur âge moyen était de 65 ans. Près de 40 % des patients souffraient de dyslipidémie et environ 15 % de diabète. Ces patients ont vu leur pression artérielle diminuer de 6,8 mmHg/2,1 mmHg (43). Les pharmaciens de cette étude ne pouvaient ajuster les doses des antihypertenseurs. Les mêmes auteurs ont également travaillé sur une étude visant à observer l'effet de l'éducation des patients sur l'adhésion au traitement. Bien que les patients n'aient pas été répartis de façon aléatoire (dû au devis quasi expérimental), les patients de chaque bras avaient des caractéristiques similaires au départ, ce qui rassure quant au biais de confusion. Toutefois, les pharmaciens n'effectuaient pas leur intervention à l'aveugle. Les auteurs rapportent qu'il est possible qu'une contamination ait eu lieu entre le groupe d'intervention et le groupe de contrôle, signifiant que les pharmaciens du

groupe de contrôle ont prodigué des soins supérieurs à ceux usuellement donnés. Ceci aurait pour effet de sous-estimer l'impact de l'intervention évaluée dans cette étude. (44).

Plus récemment, en 2014, Stewart et coll. ont également vérifié l'impact de l'intervention du pharmacien sur l'adhésion aux antihypertenseurs (45). L'intervention consistait en une éducation à domicile sur les bonnes méthodes de mesure de l'hypertension, une entrevue motivationnelle et une revue du traitement. Les autres patients recevaient des soins dits usuels. Cette étude a suivi 395 patients pendant 6 mois. Ils étaient âgés en moyenne de 66 ans et avaient une pression artérielle au départ de 140/85 mmHg. Environ 35 % d'entre eux étaient atteints d'une maladie coronarienne. Selon le bras de l'étude, entre 15 % et 20 % étaient diabétiques. Les patients prenaient déjà des antihypertenseurs, mais leur nombre n'est pas décrit. L'intervention a permis d'obtenir une proportion de patients adhérents au traitement plus élevée de 22,6 % au terme de l'étude. La pression systolique était également davantage diminuée (10 mmHg vs 4,6 mmHg, $p = 0,05$). Cette étude nous rassure en nous indiquant qu'une augmentation de l'adhésion semble associée à une diminution de la pression artérielle, ce qui est conforme à l'intuition. Le seuil de non-adhésion qui crée une différence dans le contrôle de la pression artérielle n'a cependant pas été évalué. Le niveau d'adhésion était rapporté par les patients dans cette étude. Les mesures pourraient alors être influencées par des biais de mémoire ou encore par le fait que les patients étaient plus motivés de par leur participation à l'étude (effet Hawthorne).

En 2015, Cooney et coll. ont réalisé une étude randomisée contrôlée aux États-Unis pour une période d'un an s'intéressant à des patients atteints d'insuffisance rénale chronique modérée (taux de filtration glomérulaire estimé de 45 ml/min/1,73 m²) (46). Les patients recevant les soins du pharmacien pouvaient discuter au téléphone avec le pharmacien de la clinique. Les

pharmaciens n'ajustaient pas directement les médicaments, mais ils pouvaient formuler des recommandations au médecin traitant. Cette étude a suivi un total de 2199 patients, âgés en moyenne de 75 ans et ayant une pression artérielle au départ de 130/70. Près de 80 % d'entre eux avaient une clairance à la créatinine de 80 % ou plus au début du suivi. Plus de 95 % prenaient des antihypertenseurs à leur entrée dans l'étude. On compte environ 30 % des patients qui prenaient quatre antihypertenseurs ou plus, ce qui contribue à expliquer leur pression relativement basse. Environ 50 % des patients étaient diabétiques et 85 % étaient hypertendus. L'issue clinique primaire évaluée était la pression systolique chez les patients ayant une pression supérieure à 130/80 mmHg au départ, ce qui concernait 947 patients. Les résultats de cette étude sont négatifs. Au terme du suivi, la pression systolique moyenne observée était similaire entre les 2 bras de l'étude. Il semblerait que les soins additifs du pharmacien, tels qu'implémentés dans l'étude, aient apporté peu de bénéfices pour les patients atteints de maladie rénale chronique en ce qui concerne le contrôle de l'hypertension. Les auteurs suggèrent qu'une plus grande différence aurait pu être observée si les pharmaciens titraient par eux-mêmes les antihypertenseurs au lieu de laisser des recommandations dans les dossiers médicaux. De plus, les pharmaciens n'ont pas pu intervenir auprès de l'ensemble des patients recrutés dans l'étude. Les pharmaciens participant à l'étude travaillaient seulement un jour par semaine, ce qui leur permettait d'intervenir auprès de 12 patients seulement en moyenne par semaine.

En 2015, Tsuyuki et coll. ont publié un essai visant à évaluer l'impact de la prescription de médicaments par des pharmaciens sur la pression artérielle dans un milieu communautaire canadien (Alberta) (47). Cet essai à répartition aléatoire contrôlé ciblait des patients hypertendus. En tout, 23 milieux de soins communautaires ont été recrutés, incluant majoritairement des pharmacies, mais aussi des cliniques externes en hôpital et des cliniques de

soins primaires. Ainsi, 238 patients, âgés de 64 ans en moyenne, comportant 49 % d'hommes et ayant une pression moyenne de 150/84 mmHg ont été étudiés. L'intervention consistait à éduquer le patient, prescrire des antihypertenseurs si nécessaire, suivre les valeurs de laboratoires ainsi que de revoir le patient mensuellement. Les patients du groupe témoin recevaient des soins légèrement supérieurs à la norme usuelle, puisque la mesure de la pression artérielle était mesurée mensuellement et était annotée dans un carnet prévu à cet effet. Après 6 mois, le groupe d'intervention a obtenu une réduction moyenne de la pression artérielle de 18,3/1,2 mmHg contre 11,8/1,9 mmHg pour le groupe témoin ($p=0,006$). Le rapport de cote d'avoir une pression contrôlée était de 2,32 (IC95 % 1,17-4,15) en faveur du groupe d'intervention. Cette étude s'apparente au modèle de soins que l'on pourrait espérer voir au Québec dans des pharmacies qui embrassent pleinement les nouveaux actes permis par la Loi 41. Certes, les pharmaciens québécois ne peuvent pas prescrire de médicament. Cela dit, une fois les doses maximisées, les pharmaciens pourraient utiliser les opinions pharmaceutiques afin de faire ajouter un médicament, lequel pourrait amener le patient à un meilleur contrôle de sa pression artérielle. La nécessité d'acheminer une opinion pharmaceutique au médecin occasionnera toutefois un certain délai dans l'optimisation du traitement.

En 2016, Tsuyuki et coll. ont réalisé une étude randomisée en pharmacie communautaire visant à évaluer l'efficacité d'un pharmacien à détecter et à réduire le risque cardiovasculaire des patients (48). Cet essai clinique, intitulé Rx EACH, visait à évaluer le risque cardiovasculaire après trois mois. Au total, 56 pharmacies communautaires randomisant 723 patients ont été incluses. Les patients étaient âgés de 62 ans en moyenne, comportaient 58 % d'hommes et 27 % de fumeurs. Leur pression artérielle moyenne au départ était de 137/81 mmHg et leur C-LDL d'environ 2,4 mmol/l. Près de 80% étaient diabétiques et l'hémoglobine glyquée moyenne au

départ était de 8,2%. En guise d'intervention étudiée, les pharmaciens effectuaient une revue du traitement et évaluaient le risque cardiovasculaire. La prescription de médicaments et de tests de laboratoire était permise. Les patients du groupe témoin ne recevaient aucune intervention spécifique ; les pharmaciens continuaient à travailler de la même façon qu'ils le faisaient déjà. L'évaluation du risque cardiovasculaire était faite à l'aide du score de Framingham ou à l'aide du *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Le score le plus élevé était retenu pour déterminer le risque cardiovasculaire du patient. Les patients du groupe d'intervention ont obtenu une réduction relative du risque de 21%, correspondant à une réduction absolue de 5,37%. Ces résultats étaient statistiquement significatifs. Les C-LDL étaient réduits de 0,2 mmol/L, la pression artérielle de 9,37 mmHg, l'HbA1c de 0,92 %. Le nombre de patients ayant cessé la consommation de tabac était plus élevé de 20,2 %. La courte durée de suivi de cette étude, trois mois, limite la confiance dans les résultats. Il est possible que suivante une amélioration rapide au début, les patients régressent et retrouvent leurs valeurs de départ après un an (49). Cette étude nous rappelle toutefois qu'une intervention du pharmacien peut avoir un impact simultané sur différentes pathologies et ainsi réduire globalement le risque de mortalité du patient découlant de son diabète, de son hypertension et de son tabagisme.

Plusieurs observations découlent de cette revue de la littérature médicale. On constate d'abord et avant tout que la définition de l'intervention du pharmacien est très hétérogène et que les caractéristiques des populations étudiées varient également. Il semble toutefois se dégager que plusieurs études ont recruté des patients dont la pression artérielle systolique au départ était inférieure à 160 mmHg. On remarque également que plusieurs études ont seulement une période de suivi de six mois, ce qui paraît court pour une maladie chronique comme l'hypertension. De plus, les pharmaciens étaient rarement autorisés à ajuster ou à prescrire de la médication dans

les études évaluées. Les interventions évaluées consistaient principalement en différentes variations et combinaisons de mesures de la pression artérielle, d'éducation auprès du patient et de communications avec le médecin traitant pour l'informer des problèmes détectés et pour proposer des changements dans certains cas. Même si le rôle du pharmacien était souvent limité à celui de « conseiller » dans ces études, un effet positif a été observé sur le contrôle de la pression artérielle des patients. Cela dit, aucune des interventions notées ne correspond exactement au modèle de soins prévu par la Loi 41 en ce qui concerne l'ajustement des doses d'antihypertenseur pour atteindre les cibles thérapeutiques. L'étude avec la meilleure validité externe, de par sa spécificité de l'intervention sur l'hypertension et de par l'autonomie de pratique conférée aux pharmaciens, est l'étude RxAction, conduite par Tsuyuki et coll. en 2015. Cependant, nous notons que la capacité de prescrire pour les pharmaciens pourrait surestimer les résultats ou le délai d'obtention des résultats que nous observerions en contexte québécois. Des revues systématiques de la littérature médicale ont également été publiées afin de mesurer l'effet moyen de l'intervention du pharmacien en hypertension. En 2014, Santschi et coll. ont entrepris une méta-analyse à cet effet. Les auteurs ont effectué une recherche d'essais à répartition aléatoire contrôlés évaluant l'effet de l'intervention du pharmacien sur l'amélioration de la pression artérielle sur des patients externes, avec ou sans diabète. Les bases de données recherchées sont MEDLINE, EMBASE, CINAHL et CENTRAL. Une moyenne pondérée des différences de pression artérielle a été estimée en utilisant un modèle à effet aléatoire. Les intervalles de prédiction ont été calculés pour représenter l'incertitude. Les intervalles de confiance peuvent ne pas être fiables lorsqu'une hétérogénéité statistique est présente et principalement due à une hétérogénéité clinique entre les études. Les intervalles de prédiction permettent de relever la distribution des effets estimés pour les études individuelles. Cette revue

leur a permis d'identifier 39 essais à répartition aléatoire contrôlés, ce qui permet de générer un bassin de 14 224 patients. Notons que la stratégie de recherche de cette revue de littérature médicale s'intéressait à l'impact du pharmacien sur le risque cardiovasculaire. Notre revue s'intéressait plus particulièrement à l'impact du pharmacien sur la gestion de la pression artérielle plutôt qu'au risque cardiovasculaire. Notre critère est donc légèrement plus restrictif. Ceci peut partiellement expliquer la différence entre notre recherche et celle de Santschi en ce qui concerne le nombre d'études recensées. Aucune étude recensée par Santschi ne démontrait un effet statistiquement significatif en défaveur des soins du pharmacien. Les interventions pharmaceutiques identifiées étaient principalement l'éducation du patient, la rétroaction au médecin ainsi que la gestion des médicaments. Cette méta-analyse suggère que, par rapport aux soins usuels, l'intervention du pharmacien permet de diminuer la pression artérielle de 7,6/3,9 mmHg. L'indice d'hétérogénéité (I^2) entre les essais cliniques pour chacun de ces résultats est assez élevé, soit de 67 % et de 83 %, respectivement. Les intervalles de prédiction sont de -13,9 à -1,4 mmHg pour la pression systolique et de -9,9 à +2,2 mmHg pour la pression diastolique (50). À titre indicatif, le I^2 nous indique quelle proportion de la variance observée dans les études reflète la variance réellement attendue dans la population. Cette statistique est indépendante de l'effet calculé et du nombre d'études incluses dans la méta-analyse. Le I^2 ne nous indique pas si la taille de l'effet est comparable entre les études, mais plutôt à quel point elle est cohérente à travers les études ainsi que l'étendue du chevauchement des résultats entre les études. Il nous indique donc quelle proportion de la variance observée demeurerait si nous pouvions éliminer l'erreur due à l'échantillonnage. Un I^2 élevé représentera une méta-analyse dont l'hétérogénéité est élevée, signifiant ainsi que l'efficacité réelle de l'intervention évaluée serait assez variable (51). La présente méta-analyse concernée contenait une majorité d'études

conduites aux États-Unis ou au Canada (n = 25). L'âge moyen des patients était 62 ans et 53 % d'entre eux étaient des femmes. La durée du suivi variait de trois à treize mois, pour une durée moyenne de 8,3 mois. Les participants étaient la plupart du temps suivis dans une clinique externe, mais six essais ont été conduits en pharmacies communautaires et deux essais incluaient un suivi en pharmacie et en clinique externe. Les pharmaciens menaient l'intervention dans vingt-trois études et travaillaient en collaboration dans les seize autres études, que ce soit avec un médecin, une infirmière ou un autre professionnel de la santé. Les infirmières étaient incluses dans six études. L'intervention se produisait généralement aux mois, mais pouvait également se produire de façon irrégulière. La plupart des interventions incluaient une notion de gestion de la médication, mais n'incluaient pas systématiquement le changement ou l'ajustement de la médication. Les analyses de sous-groupe de cette méta-analyse suggèrent que l'effet ne variait pas selon le pays. La réduction de la pression était légèrement meilleure pour les interventions effectuées en pharmacie communautaire. Les soins offerts par le pharmacien étaient également associés à une plus grande réduction de la pression artérielle, comparativement à ceux assurés en collaboration avec d'autres professionnels. De plus, un suivi mensuel ou plus fréquent produisait un meilleur effet que les interventions à des intervalles plus longs qu'un mois. Ceci dit, pour chacun de ces sous-groupes, les résultats étaient seulement statistiquement significatifs pour la pression artérielle systolique. Un test de Egger a été effectué pour évaluer le potentiel biais de publication et les résultats étaient statistiquement significatifs. Le diagramme en entonnoir (*funnel plot*) était également asymétrique, indiquant un possible biais de publication (52). Les auteurs ont effectué une analyse de sensibilité restreignant la méta-analyse aux 19 études contenant plus de 80 patients par groupe. Les résultats indiquent une réduction de 7/5,4 mmHg de la pression artérielle par rapport aux soins usuels. Une 2^e analyse sensibilité

limitant l'étude aux 16 études jugées de qualité élevée a été effectuée, ce qui a mené à une réduction de 7,3/3,6 mmHg. Les auteurs soulèvent que la qualité des études était généralement modérée et avec un court suivi. L'effet observé pourrait être plus petit à long terme. Il est dommage que cette méta-analyse ne documente pas l'augmentation moyenne de la proportion de patients contrôlés ainsi que la pression artérielle des patients au début des études. Cette méta-analyse suggère donc que l'ajout de l'intervention du pharmacien dans la gestion de l'hypertension permet de réduire davantage la pression artérielle et que cette conclusion est robuste.

Le programme de synthèse de données probantes du département des Anciens combattants (*Veteran Affairs*) des États-Unis a également entrepris une revue systématique sur l'effet de la gestion des maladies chroniques par un pharmacien (53). L'équipe de chercheurs derrière ce programme a pour mandat de synthétiser des sujets cliniques importants afin de développer des politiques de santé publique, implanter des services de santé et orienter les recherches futures. Leur revue systématique visait les interventions pour lesquelles les pharmaciens étaient responsables de certaines composantes de la gestion ou de la prévention de certaines maladies chroniques, soit la maladie pulmonaire obstructive chronique, l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'hypertension, le cancer, l'insuffisance rénale, la douleur ainsi que la dépression. Les populations visées devaient être adultes et comparées aux soins usuels. Les résultats d'intérêt étaient les issues cliniques, l'utilisation des ressources, ainsi que l'impact sur l'usage des médicaments (posologie, interactions, adhésion ou autre). Ce rapport, publié en octobre 2015, excluait les études qui ne se tenaient pas dans un établissement de santé américain. Les études conduites en pharmacie communautaire ne sont donc pas incluses dans ce rapport. Lorsque possible, les données étaient agrégées afin d'en dégager l'effet moyen ainsi que la variance

autour de l'effet mesuré. Leurs recherches ont ultimement permis de retenir 70 articles, dont quinze en hypertension. Les auteurs soulèvent que les interventions pouvaient varier entre les études, qu'elles portaient sur un suivi à court terme et que les résultats ne faisaient pas toujours l'objet de tests d'inférence statistique. La qualité des données scientifiques était, au mieux, considérée comme modérée. Les auteurs indiquent également que les soins de pharmaciens étaient associés à des fréquences similaires de consultation à la clinique ou à l'urgence ou encore d'hospitalisations. L'adhésion aux médicaments était généralement similaire entre les groupes comparés. Les données étaient également insuffisantes pour statuer sur la satisfaction des patients et peu d'études rapportaient l'impact sur la qualité de vie. Aucune étude n'a décrit l'impact sur des mesures d'accès aux soins comme les temps d'attente ou encore la proportion de rendez-vous obtenus avant une certaine période. La disponibilité des données sur les effets indésirables était également limitée et lorsque rapportée, des détails manquaient au sujet du groupe témoin. En ce qui concerne les effets sur les coûts, peu d'études ont démontré des différences significatives entre l'intervention et les groupes de contrôle. Les patients dans les groupes recevant les soins du pharmacien recevaient généralement un plus grand nombre de médicaments. Enfin, les soins des pharmaciens étaient associés à une amélioration du contrôle de la pression artérielle, de la glycémie ainsi que des lipides. Les auteurs admettent que les prochaines études devraient vérifier si l'amélioration de l'atteinte des objectifs thérapeutiques relativement aux biomarqueurs apporte des bénéfices mesurables sur les événements cliniques, la satisfaction des patients, les hospitalisations ainsi que les coûts. Il faut vérifier si l'amplitude de l'effet observé sur les issues intermédiaires se traduit effectivement en amélioration d'issues cliniques concrètes. Enfin, les auteurs considèrent que les données publiées ne permettent pas

de vérifier si les bénéfices apportés par les interventions des pharmaciens permettent de justifier les coûts et méfaits potentiels.

En ce qui concerne l'hypertension plus spécifiquement, quinze études ont été évaluées. Les résultats indiquaient une augmentation du nombre de médicaments consommés par patient. L'adhésion au traitement ainsi que la qualité de vie liée à la santé ne semblaient pas améliorées par l'intervention du pharmacien. La consommation des ressources en termes de visites médicales ou en coûts était rarement décrite et les résultats étaient mixtes. Une méta-analyse mesurant l'effet moyen de l'intervention du pharmacien sur l'atteinte d'une pression artérielle de 140/90 mmHg ou moins a été faite. L'agrégation des données de huit études a permis de relever que 532 patients sur 973 (54,7 %) recevant les soins du pharmacien ont obtenu un contrôle de leur pression par opposition à 383 sur 1014 (37,8 %) pour ceux du groupe témoin. Le risque relatif d'avoir une pression contrôlée est donc de 1,45 (IC95 % 1,24 – 1,70, $p < 0,001$). Parmi les quinze études consultées, treize étaient des essais à répartition aléatoire contrôlés dont quatre étaient randomisés en grappe au niveau de la clinique. Les pharmaciens avaient la possibilité d'amorcer et de changer le traitement médicamenteux dans cinq de ces études. Dans certains groupes recevant les soins usuels, les patients recevaient un appareil de suivi de la pression artérielle à domicile. Le risque de biais a été jugé de niveau moyen. Ces données corroborent les conclusions de la méta-analyse de Santschi de 2014. L'applicabilité de ces résultats à l'effet de l'intervention du pharmacien en milieu communautaire au Québec est cependant limitée par le fait que cette revue incluait seulement des pratiques en clinique médicale ou en milieu hospitalier. Cela dit, à la lumière des données actuellement disponibles, il est conservateur de considérer que là où aucun effet n'a été observé, une conclusion similaire serait probable en milieu communautaire.

Enfin, en 2015, Clark et coll. font remarquer que la pression artérielle descend régulièrement dans les essais à répartition aléatoire contrôlés dans les groupes de patients recevant les soins usuels, lorsque l'intervention d'un professionnel de la santé est mesurée. Les résultats de leur méta-analyse suggèrent que, en moyenne, la pression systolique diminue de 3,9 mmHg et la pression diastolique de 2,7 mmHg avec l'intervention du pharmacien. Ainsi, au vu des essais à répartition aléatoire contrôlés consultés ainsi que des méta-analyses publiées, nous pouvons avoir confiance que l'intervention du pharmacien apporte un effet thérapeutique supplémentaire et non négligeable sur la diminution de la pression artérielle (54).

1.5 Évaluation économique de l'intervention du pharmacien en hypertension

1.5.1 Méthode de revue de la littérature économique

Cette revue sommaire de la littérature économique visait à relever les études économiques pertinentes portant sur l'intervention du pharmacien en hypertension. Pour ce faire, nous avons recherché dans MEDLINE sans limites d'horizon temporel la combinaison des mots-clés de façon combinée, soit « pharmacist », « hypertension » « cost-effectiveness » (ou « economic evaluation » ou « pharmaco-economic »). Les études ont été filtrées de façon à ne retenir que les évaluations économiques complètes, soient celles qui rapportent à la fois les bénéfices cliniques ainsi que les coûts associés à au moins deux interventions. Les coûts et les bénéfices devaient être mis en parallèle et un différentiel entre les interventions devait être calculé puisqu'il s'agit d'une analyse nécessaire à l'évaluation de l'efficacité d'une intervention. En d'autres termes, seules les études coût-efficacité ou coût-utilité ont été extraites, critiquées et résumées de façon systématique. Les évaluations économiques s'intéressant à l'impact du pharmacien, mais sur

une autre condition de santé que l'hypertension ont été exclues. Nous avons retenu quatre études coût-efficacité et cinq études coût-utilité. La modélisation ainsi que la mesure des coûts au cours de l'essai clinique sont les deux méthodologies employées pour effectuer l'évaluation économique dans les études recensées. Les études retenues ont été publiées entre 2001 et 2017, dont la majorité dans les trois dernières années. Un tableau résumé des études recensées est disponible aux annexes deux et trois.

1.5.2 Résultats de la revue de littérature économique

La plus vieille étude recensée a été publiée par Okamoto et coll. en 2001 ([55](#)). Cette étude économique conduite aux États-Unis utilise les données d'un essai à répartition aléatoire contrôlé prospectif évaluant l'impact d'une clinique de l'hypertension menée par des pharmaciens comparativement à une clinique médicale. Les pharmaciens pouvaient prescrire des changements de régime thérapeutique, bien que ceux-ci devaient tout de même être validés par un médecin avant que le changement ne soit effectif. L'évaluation économique n'a pas été projetée sur un horizon temporel dépassant la durée de l'essai clinique, soit six mois. Les coûts et les résultats sont directement tirés de l'essai clinique. Cette étude indique qu'en moyenne, les coûts par patient pour les soins du pharmacien étaient légèrement plus élevés, mais sans se distinguer de façon statistiquement significative. Cela dit, l'intervention des pharmaciens offrait un ratio coût-efficacité plus intéressant que la clinique des médecins, avec un coût par mmHg diminué de 27 \$ pour la pression systolique et de 48 \$ pour la pression diastolique. Le coût incrémental de l'intervention du pharmacien pour réduire la pression d'un mmHg de plus est de 1,18 \$ et de 2,51 \$ pour les pressions systoliques et diastoliques respectivement. Cette étude s'intéresse à un modèle de soins particuliers dans lequel une clinique de l'hypertension remplacerait potentiellement les visites médicales. Une mesure d'efficience en coût par mmHg

comporte la lacune qu'il est difficile de connaître quel serait le prix adéquat à payer pour réduire de 1 mmHg la pression d'un patient. Les auteurs ne situent pas leur résultat par rapport à un seuil d'efficience ou une volonté de payer.

Plus récemment, en 2013, Fishman et coll., chercheurs américains, ont produit une modélisation visant à évaluer l'efficience d'outils électroniques de suivis à distance de la pression (56). Les résultats sont basés sur une étude dans laquelle le pharmacien effectuait un suivi de la pression mesurée à domicile. Le pharmacien pouvait entrer en contact avec le patient via le web. Selon cette étude, l'intervention coûterait 65 \$ de plus pour chaque réduction de 1 mmHg. Les auteurs estiment que chaque année de vie sauvée coûterait 1850 \$. Cette étude comporte des limites similaires à celle d'Okamoto. Les répercussions économiques et cliniques de diminuer de 1 mmHg la pression artérielle ne sont pas décrites. De plus, l'extrapolation des données visant à établir le coût par année de vie sauvée n'est pas bien décrite dans l'étude, ce qui limite l'interprétation des résultats.

Polgreen et coll. ont effectué une étude coût-efficacité en 2015 en se basant sur les données d'un essai clinique (57). Cette étude américaine ne fait pas l'objet d'une modélisation économique visant à extrapoler les résultats de l'étude en évènement cardiovasculaire, en mortalité ou en qualité de vie. Les coûts de l'intervention sont directement dérivés de l'étude clinique en calculant le temps passé par chaque clinicien avec les patients. Cette évaluation économique s'appuie sur des hypothèses inspirées des résultats d'une étude dans laquelle l'intervention du pharmacien consistait à conseiller les médecins sur des changements de régime thérapeutique. Cette étude suggère que, pour diminuer les pressions systoliques et diastoliques de 1 mmHg, il en coûterait 33 \$ et 70 \$ respectivement. Pour augmenter de 1 % la proportion de patients contrôlés, il en coûterait 22,55 \$. Cette étude, encore une fois, se colle directement sur les coûts

engagés dans un essai clinique, lequel suivait les patients pendant neuf mois. L'organisation des soins prodigués dans un essai clinique n'est pas nécessairement représentative des coûts attendus dans un contexte réel. De plus, les résultats pharmacoéconomiques peuvent difficilement être appréciés puisqu'ils ne sont pas comparés à un barème connu ou attendu. Les retombées attendues par l'augmentation de 1 % de la proportion de patients contrôlés sur des issues concrètes comme les hospitalisations ou encore la mortalité ne sont pas décrites.

L'étude coût-efficacité la plus récente recensée a été publiée en 2016 par Shireman et coll. (58). Cette étude conduite aux États-Unis analyse également les coûts directement engagés dans chaque groupe d'un essai à répartition aléatoire afin de les mettre en relation avec les résultats cliniques observés. L'essai en question visait à évaluer l'impact d'un outil pour améliorer l'adhésion utilisée par des pharmaciens en vue de mieux contrôler la pression artérielle d'une clientèle noire. Le coût incrémental par mmHg diminué était de 22 \$ pour la pression systolique et de 66 \$ pour la pression diastolique.

En ce qui concerne les études coût-utilité, la plus ancienne remonte à 2010 seulement (59). Cette modélisation économique est basée sur une étude qui visait à démontrer l'efficacité d'une intervention pharmaceutique sur l'adhésion aux antihypertenseurs et aux hypolipémiants. Le pharmacien effectuait notamment des rappels par téléphone ainsi que par courriel. Cette modélisation utilisait des cycles annuels dont le premier valorisait l'effet incrémental de l'intervention du pharmacien. L'adhésion diminuait par la suite progressivement dans les années subséquentes. Le ratio coût-utilité incrémental calculé était d'environ 5 000 \$ par AVAQ gagné. Cette étude comporte la faiblesse d'avoir un modèle insuffisamment décrit. Aucun schéma permettant de comprendre les différents états de santé considérés n'est fourni. Les coûts et les

valeurs d'utilités associés à chaque état de santé ne sont pas présentés non plus. Le manque de transparence compromet la reproductibilité et donc la crédibilité de cette étude.

En 2015, Obreli-Neto et coll. ont effectué une étude pour laquelle les coûts étaient mesurés à même l'essai clinique (60). L'intervention du pharmacien évaluée par cette étude consistait à effectuer des suivis basés sur un contrôle ainsi qu'à offrir des formations de groupe à des aînés atteints d'hypertension et diabète. Les résultats sur la diminution de la glycémie et sur la pression artérielle ont été extrapolés en complications à long terme comme les AVC ainsi que l'amputation d'un membre, mais la méthode employée n'est pas décrite. Cela dit, les coûts et les utilités retenus sont clairement rapportés. Le ratio coût-utilité incrémental est de 53,50 \$ par AVAQ gagné.

Dernièrement, Kulchaitanaroaj et coll. ainsi que Marra et coll. ont publié des modèles coût-utilité plus sophistiqués et plus détaillés pour estimer le ratio coût-utilité à long terme attendu par le remboursement d'une intervention supplémentaire du pharmacien (61). Kulchaitanaroaj et coll. ont évalué l'impact d'une intervention pharmaceutique dérivée de l'étude CAPTION (62). Il s'agit de la même étude ayant servi à évaluer l'étude coût-efficacité de Polgreen et coll. (57). Cette fois-ci, les chercheurs sont allés plus loin en extrapolant les résultats cliniques observés en issues cliniques qui pourraient être évitées. Les extrapolations ont été calculées à partir du calculateur de risque Framingham. Cette étude employait un modèle de Markov utilisant des cycles de 6 mois. L'horizon temporel était à vie. Les états de santé possibles étaient le syndrome coronarien aigu, l'AVC ainsi que l'insuffisance cardiaque. Le modèle supposait une détérioration progressive de l'effet de l'intervention du pharmacien à partir de la troisième année et une cessation complète à la cinquième année. Cette modélisation calcule ainsi un gain de 0,14 AVAQ par patient en moyenne, pour un coût incrémental par AVAQ gagné d'environ

26 000 \$. Cette étude utilise une stratégie crédible et représente adéquatement les complications principales pouvant découler d'une hypertension soutenue.

Marra et coll. ont également modélisé la trajectoire de la maladie sous la forme d'un modèle de Markov, mais celui-ci présente différentes complications. Les états de santé sont décrits en fonction des antécédents du patient qui peuvent être cardiovasculaires ou rénales, ou les deux. La relation entre la pression artérielle et la probabilité de subir une complication est supposée comme étant linéaire et découle de graphiques publiés. Les cycles utilisés sont annuels et l'horizon temporel est de 30 ans. Les données cliniques servant à décrire l'efficacité de l'intervention du pharmacien sont celles tirées de l'essai clinique RxAction de Tsuyuki et coll. (47). Dans cette étude, les pharmaciens rencontraient les patients mensuellement pendant six mois et étaient autorisés à prescrire des médicaments. Il en ressort que les soins pharmaceutiques étudiés pourraient ajouter 0,3 AVAQ par patient tout en produisant une économie selon le scénario de base des chercheurs. L'intervention serait donc dite dominante. Cette étude comporte l'avantage de s'intéresser aux complications rénales de l'hypertension plutôt que de se limiter aux événements cardiovasculaires. Cela dit, les états de santé modélisés ne permettent pas de compartimenter les différentes complications possibles, ce qui rend la représentation des résultats légèrement moins intuitive.

Il ressort de cette revue de littérature économique que plusieurs études coût-efficacité ont évalué les coûts de l'intervention du pharmacien en mesurant directement le temps passé par les cliniciens avec les patients. Les coûts des médicaments étaient également considérés. Ces études n'étaient généralement pas extrapolées à long terme afin d'estimer l'impact sur des événements cliniques plus pertinents. La description des résultats sous la forme de coût par unité de mmHg

réduite, bien qu'intéressante, ne permet pas réellement d'outiller la prise de décision d'un politicien afin d'établir l'efficacité du modèle de soins proposés. Les études coût-utilité quant à elles, sont plus récentes et font appel à des techniques de modélisation. Le score de Framingham permet notamment d'estimer le risque absolu de subir différentes complications cardiovasculaires ou encore d'être atteint d'une maladie cardiovasculaire en général. Ce score permet d'extrapoler l'impact d'une diminution de la pression artérielle sur des issues cliniques plus concrètes. Les résultats de ces études coût-utilité ne sont pas comparables entre eux puisque chacun s'intéresse à une intervention pharmaceutique différente avec un modèle de tarification différent. Ces études s'appliquent d'ailleurs difficilement à un contexte québécois. Les pharmaciens ont des droits de pratique spécifique, un modèle d'organisation des soins qui lui est propre. Il va de même pour les coûts associés à la gestion des complications, aux médicaments de même qu'à la rémunération. Face à cette information, il devient intéressant de réaliser une étude pharmacoéconomique portant spécifiquement sur le modèle de soins québécois dans la gestion de l'hypertension par les pharmaciens.

Chapitre 2 : Méthodologie

2.1 Problématique

Les décideurs politiques ne disposent pas d'information leur permettant de mettre en relation les bénéfices cliniques apportés par les pharmaciens ainsi que les coûts engagés par l'État pour obtenir ces bénéfices dans la gestion des maladies chroniques, dont l'hypertension.

2.2 Hypothèse de recherche

L'ajustement du traitement antihypertenseur par le pharmacien par rapport aux soins usuels (distribution uniquement et suivi par le médecin) est une stratégie offrant un ratio coût-utilité incrémental inférieur à 50 000 \$/AVAQ.

2.3 Objectifs de recherche

2.3.1 Objectif principal

L'objectif de cette étude est d'effectuer une évaluation économique des services d'ajustement de la dose du traitement antihypertenseur par le pharmacien communautaire au Québec.

2.3.2 Objectif spécifique

L'objectif est de réaliser un modèle économique permettant d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'ajout des services d'ajustement du traitement antihypertenseur par le pharmacien communautaire comparativement aux soins usuels chez les patients hypertendus consommateurs d'antihypertenseurs.

2.4 Pertinence de la recherche

Cette étude pharmacoéconomique permet de mettre en relation les coûts et les bénéfices à long terme associés au remboursement des services cliniques des pharmaciens pour l'ajustement des doses d'antihypertenseurs. Les décideurs politiques pourraient se servir de cette information pour réévaluer la tarification du service d'ajustement du traitement antihypertenseur. Les pharmaciens pourraient utiliser ce genre d'information pour vérifier dans quelle mesure les coûts de leurs services professionnels pourraient être majorés ou diminués. Dans un contexte où les pharmaciens propriétaires québécois se questionnent sur les bases de leur modèle d'affaires actuel, des analyses pharmacoéconomiques pourraient sans doute contribuer à la réflexion (63).

2.5 Description du modèle

2.5.1 Type d'analyse économique

Cette analyse se base sur l'hypothèse que les services des pharmaciens produisent des bénéfices santé pour les patients, mais occasionne également des dépenses supplémentaires pour l'État. Pour tenir compte des bénéfices de santé en termes de mortalité et de morbidité, une analyse de type coût-utilité.

2.5.2 Intervention modélisée

Cette évaluation économique s'intéresse à une population cible de patients hypertendus traités sous antihypertenseurs. L'intervention d'intérêt est l'ajustement par le pharmacien de la dose des antihypertenseurs en ajout aux soins usuels. Le traitement comparateur constitue les soins usuels. La définition précise de « soins usuels » est rarement décrite dans les études randomisées contrôlées recensées. La pratique Québécoise « moyenne » en termes de suivi des patients

hypertendus n'a pas fait l'objet d'une évaluation non plus à notre connaissance. Les derniers standards de pratique publiés par l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) datent de 2016 (64). La version précédente date de 2010. Les standards de pratique de l'Ordre des pharmaciens du Québec requièrent du pharmacien d'effectuer la surveillance du traitement médicamenteux. Ceci implique de vérifier l'impact du traitement médicamenteux sur l'état de santé du patient. L'Ordre attend du pharmacien qu'il « surveille la thérapie médicamenteuse de façon autonome et proactive. » L'Ordre établit notamment les exigences suivantes :

- « Le pharmacien priorise les éléments de surveillance en tenant compte de la probabilité et de la gravité des risques normalement prévisibles en fonction du profil pharmacologique d'un patient.
- Le pharmacien détermine le niveau de surveillance, la fréquence et le type de suivi à effectuer. »

L'Ordre ne statue pas dans ses lignes directrices sur des catégories de risque en fonction des traitements pharmacologiques consommés par les patients. Lors de la surveillance de la thérapie médicamenteuse, il est attendu que le pharmacien porte une attention à l'efficacité, à l'innocuité et à l'adhésion, selon des paramètres de suivi qu'il aura déterminés. Pour ce faire, le pharmacien peut avoir recours au dossier du patient à la pharmacie ou encore au Dossier Santé Québec (DSQ). Il est attendu que toutes les nouvelles ordonnances soient analysées, que le choix du traitement prescrit soit soupesé en fonction des besoins du patient et que les problèmes potentiels soient abordés. Lors des renouvellements, le niveau de soins attendu de la part du pharmacien est variable et demeure sujet à l'exercice du jugement professionnel. Lorsqu'aucun changement dans le traitement n'a lieu et que le patient ne demande pas à consulter le pharmacien, on peut penser que le pharmacien procédera au travail minimal attendu, soit une validation que les

médicaments remis aux patients sont les bons (aucun médicament omis, bonnes posologies, quantité souhaitée par le patient). Dans ce contexte, il est raisonnable de considérer que le pharmacien ne vérifiera pas systématiquement auprès de son patient si la pression artérielle cible a été atteinte et si une intensification du traitement est nécessaire. Dans notre modélisation économique, les « soins usuels » font simplement référence à une pratique dans laquelle le pharmacien ne fait pas de suivi proactif de l'efficacité du traitement antihypertenseur. Il s'en remet plutôt aux demandes de monitoring du patient ou encore aux changements de traitement initiés par le médecin traitant. Il importe de garder à l'esprit que l'analyse compare donc des patients ayant une pression artérielle dite « non contrôlée » comparativement à des patients atteignant la cible thérapeutique.

2.5.3 Structure du modèle

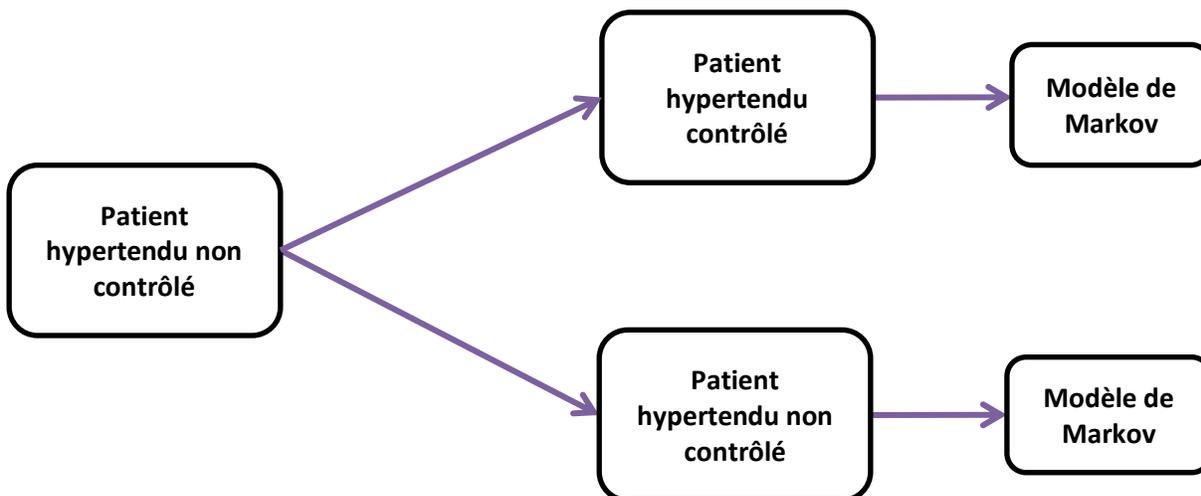
Un modèle de Markov a été développé pour évaluer les coûts et les AVAQ produits par l'intervention du pharmacien. Le modèle s'est inspiré de Kulchaitanaroaj et coll. (66). Le modèle de Markov s'avère approprié considérant la nature chronique de l'hypertension et la survenue tardive des complications majeures, lesquelles occasionnent les plus grands coûts ainsi que les plus grandes pertes de qualité de vie. L'analyse coût-utilité a été réalisée en utilisant le logiciel Microsoft Office Excel 2016. Pour cette étude, une cohorte de 1000 patients a été considérée comme entrant dans le modèle. Nous avons choisi de conceptualiser la trajectoire de la maladie en considérant que les patients peuvent transiter vers quatre états de santé, soit l'IM, l'AVC, la mort, ou demeurer sans complication. Les premières complications sont des états

transitoires¹ à partir desquels un individu peut transiter vers la mort ou vers un état de « post-événement cardiovasculaire ». La mort constitue l'état absorbant. Pour les patients se retrouvant dans l'état « post-événement cardiovasculaire », ils peuvent demeurer dans cet état, transiter vers une complication cardiovasculaire ou vers la mort.

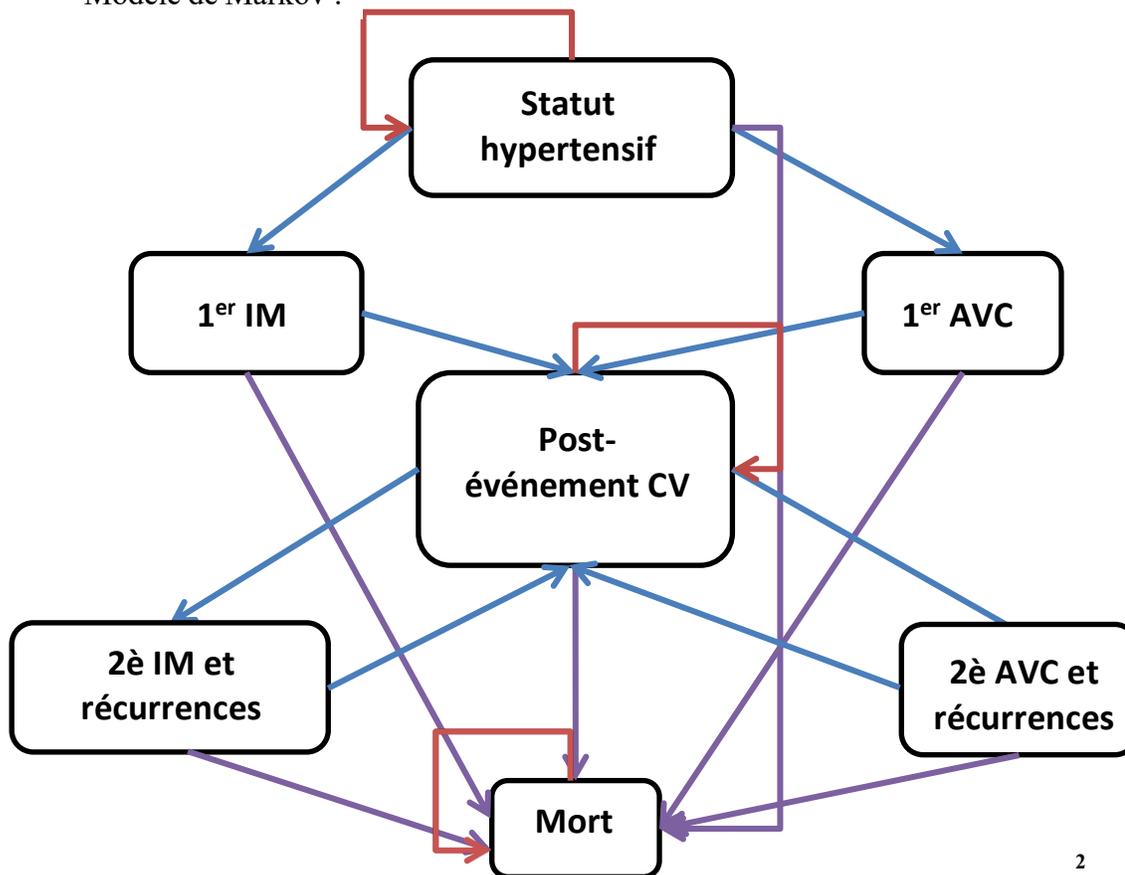
Toutefois, le modèle ne prend pas en compte les patients qui pourraient subir simultanément un AVC ainsi qu'un IM dans un même cycle. La raison qui explique l'omission de ce scénario dans ce modèle est la prévalence rarissime de cette situation. D'autres complications pouvant résulter d'une hypertension soutenue ont également été omises du modèle comme la maladie rénale chronique ainsi que l'insuffisance cardiaque. Ceci contribue à rendre le modèle conservateur puisque la représentation de ces complications aurait contribué à agrandir la différence d'AVAQ entre les interventions. Il en va de même pour l'omission des issues cardiovasculaires simultanées.

¹ Un état transitoire se dit d'un état de santé dans lequel le patient ne peut rester pour le prochain cycle ; il doit absolument passer vers un autre état santé.

Figure 1. Schéma du modèle pharmacoéconomique



Modèle de Markov :



2

² AVC : Accident vasculaire cérébral, CV : cardiovasculaire, IM : Infarctus du myocarde

2.5.4 Perspective

La perspective retenue est celle du payeur public, ce qui inclut uniquement les dépenses directement engagées par le gouvernement du Québec. Elle n'englobe donc pas tous les coûts et changements de style de vie qui pourraient se produire dans la vie d'un patient suivant certaines situations. Il est possible que les soins du pharmacien aient un impact sur les coûts de productivité. En effet, les suivis en pharmacie sont plus accessibles que ceux en clinique médicale et pourraient éviter des pertes de salaire. De plus, un effet positif sur les AVC et les IM pourraient réduire les pertes de productivité associées à ces conditions. Toutefois, les données consultées ne permettent pas d'affirmer qu'un bénéfice se produirait à cet effet. C'est pourquoi la perspective sociétale n'est pas retenue.

2.5.5 Horizon temporel

Afin de pouvoir observer une quantité suffisante d'évènements cardiovasculaires, un horizon à long terme a été privilégié, bien que l'effet clinique ait été mesuré sur une période d'un an uniquement dans l'étude retenue. Cela dit, puisque l'hypertension artérielle est une maladie qui doit généralement être traitée à vie, un horizon temporel de vingt ans a été retenu dans notre scénario de base. Une analyse de sensibilité a été effectuée sur ce paramètre. D'ailleurs, le choix d'un horizon temporel à long terme est en accord avec les lignes directrices de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS), organisme canadien ayant pour mandat d'éclairer la prise de décision des décideurs politiques sur le remboursement et l'usage optimal des médicaments d'ordonnance, des tests diagnostiques et autres technologies médicales ([65](#)).

2.5.6 Cycle

Le modèle prévoit des cycles d'un an. Le nombre de patients qui pourraient subir plus d'un AVC ou plus d'un infarctus dans une même année est considéré comme négligeable, d'où la non-nécessité de modéliser des cycles plus courts.

2.5.7 Actualisation

Afin de tenir compte de la préférence temporelle généralement reconnue pour des résultats immédiats, une décroissance des résultats projetés dans le futur a été appliquée chaque année selon un taux d'actualisation annuel de 1,5 %. Ce pourcentage est appliqué en cohérence avec les dernières lignes directrices de l'ACMTS (65).

2.6 Sources de données d'efficacité

Parmi les études recensées, nous avons retenu l'étude de Tsuyuki et coll., intitulée RxAction. (47). Tel que précédemment mentionné, il s'agit d'une étude randomisée visant à évaluer la supériorité d'une intervention pharmaceutique spécifique par rapport aux soins usuels. L'étude a été financée par les Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC), Merck, la Fondation canadienne pour la pharmacie ainsi que le *Cardiovascular Health and Stroke Strategic Clinical Network of Alberta Health Services*. Seul un organisme subventionnaire avait pour mandat de valoriser la pratique de la pharmacie ce qui diminue le potentiel de conflit d'intérêts.

Les patients étaient randomisés aux soins du pharmacien ou aux soins usuels. Il était impossible de maintenir l'insu pour les patients et les pharmaciens étant donné la nature de l'intervention, mais elle a été préservée pour l'analyse des résultats. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer l'effet de l'ajout des soins du pharmacien sur la pression artérielle systolique chez des patients hypertendus mal contrôlés. Les objectifs secondaires incluaient le nombre de patients

ayant atteint la cible thérapeutique après 24 semaines, le nombre de nouveaux traitements antihypertenseurs, le nombre de changements de doses et le nombre de nouvelles prescriptions d'aspirine et de médicaments pour le cholestérol.

Tout patient ayant une pression artérielle non contrôlée telle que définie par les critères du PECH était éligible à l'étude. Pour la plupart des patients, ceci signifiait d'avoir une pression de plus de 140/90 mmHg ou de plus de 130/80 mmHg pour les patients diabétiques. En ce qui concerne les patients non diagnostiqués d'hypertension et sans maladie macrovasculaire, un seuil d'inclusion plus stricte s'appliquait. Ces patients étaient recrutés s'ils avaient une pression artérielle 180/110 mmHg lors de deux visites. Par corollaire, les patients n'avaient pas besoin d'être sous traitement pour être inclus dans l'étude. Les diabétiques et insuffisants rénaux recrutés étaient inclus s'ils avaient une pression artérielle plus élevée que 130/80 mmHg (ou 130/90 mmHg si recrutés avant la mise à jour de 2012 du PECH). Le groupe d'intervention était suivi mensuellement jusqu'au contrôle de la pression artérielle, puis aux trois mois. Les patients du groupe témoin étaient suivis à trois mois et à six mois seulement. Les patients étaient exclus s'ils étaient en crise hypertensive (200/130 mmHg ou plus) au moment du recrutement, si leur consentement n'était pas obtenu ou si la patiente était enceinte. Les pressions étaient toutes mesurées à l'aide d'un appareil BPT^{MC}, instrument validé par le PECH ([67](#)).

Les soins pharmaceutiques étudiés consistaient en une panoplie d'interventions détaillées dans le tableau 1 suivant. Les pharmaciens communiquaient avec le médecin traitant par télécopieur pour détailler la stratégie de traitement déterminée avec le patient à la première visite. Les pharmaciens avaient accès à une ligne téléphonique rapide pour discuter avec des experts en hypertension lorsqu'ils avaient des questions. Les réponses n'étaient cependant pas fournies immédiatement. Les patients du groupe témoin recevaient une carte de poche pour inscrire leurs

mesures de pression artérielle. Une mesure était faite au début, à 3 mois et à 12 mois. Ces soins constituent déjà une intervention supérieure à ce qui est normalement attendu en pharmacie communautaire.

Les pharmacies et pharmaciens sélectionnés dans l'étude étaient choisis selon leur modèle de pratique actuelle, la taille et la localisation de la communauté traitée (plus de 20 000) ainsi que par la volonté des pharmaciens à obtenir une autorisation de prescription. L'étude a recruté 23 sites. Vingt pharmaciens travaillaient en pharmacie communautaire, deux en clinique externe hospitalière et six dans une clinique médicale communautaire. Quelques pharmaciens travaillant dans des cliniques de soins primaires. Des pharmaciens d'hôpitaux avaient également été inclus. Les données recueillies dans la pharmacie étaient faxées au bureau évaluant les données après anonymisation.

Les pharmaciens participants devaient avoir obtenu leur autorisation de prescription, telle que permise par le *Health Professions Act* en Alberta (68). Pour appliquer pour cette certification, les pharmaciens devaient avoir au moins deux ans d'expérience de soins avec des patients. Son obtention était conditionnelle à la participation à des séminaires de formation continue, la preuve de formation continue ainsi que le recrutement d'au moins trois patients pour lesquels ils ont rédigé une prescription selon les protocoles établis.

L'analyse statistique était faite à l'aide d'un test t à double borne ayant une puissance de 80 % pour détecter une différence minimale de 8 mmHg entre les deux groupes de soins, en supposant un écart-type de 18 mmHg. Les chercheurs avaient prévu une perte au suivi de 10 % et ont donc augmenté la taille de l'échantillon requis à 340. Les analyses statistiques ont toutes été faites en intention de traiter. Les caractéristiques des participants ont été comparées en utilisant le test t ou le test non paramétrique de Wilcoxon pour les variables continues et le test du chi-carré pour

les variables catégorielles. Les données manquantes ont été imputées à partir de la dernière observation.

Tableau I. Interventions du groupe recevant les soins améliorés du pharmacien

<i>Composante de l'intervention</i>	<i>Description</i>
Contrôle de la pression	Revoit la pression artérielle actuelle et les objectifs thérapeutiques Modifie le régime antihypertenseur si requis (augmente la dose, ajoute un agent, change l'horaire d'administration) Prescrit des prises de sang si requis suivant les changements de médicament
Réduction du risque cardiovasculaire	Évalue les comorbidités et les traitements appropriés
Enseignement	Documente les mesures de pression dans une carte pour portefeuille, offre de l'information sur la pression. Enseigne sur l'implantation de changements de styles de vie (poids, consommation de sel, tabagisme, consommation d'alcool, activité physique)
Collaboration avec le médecin traitement	Rencontre les médecins locaux avant l'étude pour discuter et considérer leurs préoccupations. Communique par télécopieur lors de l'inscription d'un patient.
Adhésion	Simplifie les régimes posologiques. Mesure la pression artérielle à domicile. Identifie les barrières à l'adhésion.
Suivi rapproché	Suivi toutes les quatre semaines jusqu'à l'obtention de deux visites consécutives avec une pression contrôlée.

Les chercheurs ont évalué les dossiers de 754 patients, dont 248 ont été retenus pour l'étude. Le recrutement a cessé avant l'atteinte de l'échantillon complet pour des raisons de limites budgétaires. Les patients évalués, mais non retenus ont été exclus parce que leur pression

artérielle n'était pas suffisamment élevée. Les patients randomisés ont été répartis à 27 % dans le groupe recevant les soins usuels et à 73 % dans le groupe recevant les soins d'intervention. Parmi les 32 patients ayant retiré leur consentement au courant de l'étude, 26 étaient dans le groupe d'intervention (14 %) et 6 dans le groupe témoin (9 %). Leurs caractéristiques étaient similaires à ceux qui sont demeurés dans l'essai clinique. La proportion de patients ayant complété l'étude était de 85 % dans le groupe d'intervention et de 91 % dans le groupe témoin. La répartition aléatoire a fonctionné sur plusieurs paramètres. L'âge moyen des patients était du groupe d'intervention était de 63, avec un écart-type de 13, contre 65, avec un écart-type de 11, pour le groupe de contrôle. Leur pression systolique moyenne était de 150 mmHg et celle diastolique de 84 mmHg. Après la répartition aléatoire, 76 % des patients recevant l'intervention du pharmacien étaient déjà traités par des antihypertenseurs contre 84 % dans le groupe de contrôle. Dans les deux groupes, le nombre moyen d'antihypertenseurs était de 1,7. Les patients traités étaient généralement plus vieux que les patients non traités (65 ans vs 58 ans, $p = 0,001$). Leur pression diastolique était plus basse et une plus grande proportion avait une histoire d'IM, de fibrillation auriculaire, d'AVC, de maladie artérielle périphérique ou encore une histoire familiale d'infarctus. Ainsi, on remarque que les patients déjà traités étaient, de façon générale, plus malades. Cela dit, les caractéristiques entre les deux groupes étaient similaires, hormis une plus grande proportion de diabétiques, d'histoire d'infarctus et d'histoire familiale dans le groupe témoin. Ces facteurs de risque pourraient être associés à un traitement agressif de la part du médecin et ne devraient donc pas favoriser l'intervention du pharmacien.

Après six mois, une réduction de la pression artérielle était observée dans les deux groupes. Après ajustement pour les facteurs confondants précités, les pressions systolique et diastolique

étaient plus basses dans le groupe d'intervention et ces différences étaient statistiquement significatives, pour une différence absolue de 6,6/3,2 mmHg. La proportion de patients atteignant la pression artérielle cible recommandée par le PECH (contrôle systolique et diastolique requis) était également plus élevée, soit 58 % dans le groupe d'intervention par rapport à 37 % dans le groupe témoin ($p = 0,02$). Le rapport de cote ajusté d'avoir une pression contrôlée était de 2,32 (IC95 %, 1,17-4,15) en faveur de l'intervention. À la répartition aléatoire, la proportion de patients recevant un diurétique était plus élevée dans le groupe d'intervention (55 % vs 43 %). Cela était toujours le cas après 6 mois (45 % vs 33 %). Dans le groupe d'intervention ($n = 181$), 103 antihypertenseurs ont été initiés, 94 changements de doses ont eu lieu (80 augmentations et 14 diminutions) et 76 ont été cessés. L'intensification thérapeutique était beaucoup plus modérée dans le groupe témoin ($n = 67$) ; 20 antihypertenseurs ont été commencés, 9 changements de doses ont eu lieu (8 augmentations, 1 diminution) et 15 ont été cessés.

Les auteurs souhaitaient produire un essai à répartition aléatoire contrôlé dans lequel les pharmaciens avaient la possibilité de prescrire pour éviter l'effet plafond qui se produit lorsque la décision est limitée par l'approbation du médecin. La réduction de la pression observée était plus élevée que dans un essai clinique dans lequel un pharmacien et une infirmière, travaillant en collaboration, conseillaient un médecin traitant. (69). Les résultats sont légèrement plus bas que les résultats de la méta-analyse de Santschi et coll., laquelle incluait plusieurs études dans lesquelles le pharmacien effectuait uniquement des recommandations au médecin traitant. Il est possible que les pharmaciens aient effectué d'autres interventions que celles spécifiées par l'essai clinique et qu'elles n'aient pas été documentées. Par exemple, nous ne savons pas si le

contrôle du diabète ou encore si un changement de la masse corporelle a davantage eu lieu dans un groupe que dans l'autre. Cela dit, si de telles interventions ont eu lieu, elles devraient normalement être similaires entre les deux groupes puisque les pharmaciens soignant les patients du groupe témoin avaient une pleine autonomie sur les soins prodigués à l'extérieur de la gestion de l'hypertension.

Sur le plan de la validité externe par rapport au modèle de soins pharmaceutiques du Québec, l'intervention évaluée dans cette étude était un peu plus intensive que ce qui serait théoriquement observé au Québec. Le modèle de rémunération actuel pour l'ajustement du traitement antihypertenseur prévoit une consultation initiale et minimalement deux suivis au courant de l'année. Les pharmaciens pourraient en faire plus, mais ces consultations supplémentaires ne seraient pas remboursées. De plus, les pharmaciens ne peuvent pas prescrire par eux-mêmes des antihypertenseurs. Toutefois ils peuvent acheminer des opinions pharmaceutiques au médecin pour intensifier le traitement. Le simple fait dans l'étude qu'un patient voit son pharmacien à tous les mois pour une discussion et une réévaluation de sa pression peut amener le patient à se prendre en charge plus sérieusement et, par le fait même, améliorer le contrôle de la pression artérielle. Les patients du groupe témoin recevaient tout de même un carnet de mesure de la pression ainsi qu'une rencontre au départ, au 3^e mois et au 6^e mois. Ces soins sont généralement plus intensifs que la pratique usuelle en pharmacie. Ceci contribue à réduire l'impact différentiel de l'intervention mesurée dans cet essai clinique.

En conclusion, dans le cadre de notre modélisation économique, il apparaît raisonnable d'utiliser les données de cet essai clinique pour baliser les bénéfices attendus de l'ajustement des antihypertenseurs par les pharmaciens communautaires dans un contexte québécois.

2.7 Intrants cliniques

L'étude de Tsuyuki et coll. nous indique que la proportion de patients contrôlés au terme de cette intervention serait de 58 %. Dans le groupe témoin, la proportion de patients contrôlés était de 37 %. L'étude de Tsuyuki et coll. ne nous informe pas sur le niveau de pression artérielle moyen dans chaque groupe au terme de l'étude. Le modèle se base donc sur ces proportions de patients contrôlés pour simuler l'impact de l'intervention du pharmacien. Nous avons supposé que ces proportions se maintiennent dans le temps. Il est plausible que la pression artérielle ne demeure pas indéfiniment contrôlée à travers le temps. Cette limite sera discutée ultérieurement. La persistance de l'effet différentiel de l'intervention pharmaceutique en question n'a pas été évaluée et pourrait donc faire l'objet d'une analyse de sensibilité. L'étude de prolongation produite par Carter et coll. au sujet de l'intervention d'un pharmacien dans une équipe de soins nous indique que, deux ans après la cessation du suivi intensif par le pharmacien de l'équipe, il n'y avait pas de différence entre les groupes au sujet du nombre de patients contrôlés (70). Cette étude se penchait sur un contexte de pratique ainsi que sur une intervention différente de celle de Tsuyuki et coll. .Cela dit, les auteurs concluaient qu'il serait possiblement inutile que le pharmacien continue à suivre son patient une fois que sa pression est contrôlée. Il est possible de considérer que la proportion de patients contrôlés après deux ans aurait été différente si le suivi du pharmacien avait été maintenu.

2.7.1 Lien entre la pression artérielle et les complications cardiovasculaires

Dans le cadre d'une modélisation sur l'hypertension, il importe de quantifier l'impact de la réduction de la pression artérielle sur les complications qui en découlent. Parmi les impacts possibles, il est notamment espéré qu'un bon contrôle de la pression artérielle améliore le

pronostic des patients relativement aux complications cardiovasculaires, mentales ou rénales. Dans le cadre de cette évaluation économique, nous nous sommes concentrés exclusivement sur les évènements cardiovasculaires. Plus spécifiquement, nous avons cherché à quantifier l'impact sur les AVC et les IM. La méta-analyse de Sundstrom et coll. de 2014 a évalué l'effet d'une réduction de la pression artérielle pour des patients atteints d'une hypertension de grade 1 (140-159/90-99 mmHg). Les auteurs ont notamment eu accès aux données individuelles des patients pour 10 essais à répartition aléatoire contrôlés regroupés sous la bannière du *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. Ces publications évaluaient principalement l'effet des IECA et des BCC comparativement au placebo. Dans cette méta-analyse, la pression artérielle moyenne au départ des patients était de 146/84 mmHg. Ils étaient généralement diabétiques et n'avaient pas de condition cardiovasculaire préexistante. (71). La réduction moyenne observée de la pression artérielle était de 3,6/2,4 mmHg. Sur un horizon temporel de cinq ans, le rapport de cote moyen observé était de 0,75 (0,57-0,98) pour l'insuffisance cardiaque et de 0,78 (0,67 – 0,92) pour la mortalité cardiovasculaire. Les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs pour les AVC, les IM et la mortalité toute cause. Cette étude confirme qu'une réduction de la pression est associée à un bénéfice cardiovasculaire, même chez des patients faiblement hypertendus. Cette étude comporte comme limite qu'elle mesure uniquement l'effet associé à une réduction moyenne de la pression artérielle de 3,6/2,4 mmHg et ne concerne que des patients ayant une hypertension de grade 1. Pour tenir compte de la variabilité de l'effet selon différents niveaux de pression artérielle avant l'initiation du traitement, Brunstrom et coll. ont effectué une méta-analyse tenant compte de 74 essais cliniques (72). Pour les patients ayant une pression artérielle systolique au départ de 160 mmHg, le risque relatif de subir un évènement cardiovasculaire majeur (AVC non fatal, IM non fatal et mortalité

cardiovasculaire), était de 0,78 (IC 95 %, 0,70-0,87). Pour les patients ayant une pression systolique entre 140 mmHg et 159 mmHg au départ, l'effet était moins marqué, avec un risque relatif de 0,88 (IC95 % 0,80-0,96). En ce qui concerne l'effet sur la mortalité de toute cause, peu importe la pression artérielle au départ, les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs. En ce qui concerne le risque de maladie coronarienne, pour les patients ayant une pression systolique entre 140 et 159 mmHg, le risque relatif était de 0,86 (0,76 à 0,96). En ce qui concerne la réduction des AVC, les résultats étaient seulement statistiquement significatifs pour les patients ayant une pression systolique au départ de 160 mmHg ou plus. Cette étude offre des données plus détaillées qui confirment que le traitement de la pression offre un effet bénéfique, lequel apparaît plus élevé lorsque la pression artérielle de base des patients est plus élevée, ce qui est conforme à l'intuition. Elle ne permet toutefois pas de décrire la relation sous la forme d'une équation, entre une diminution de 1 mmHg et le risque de subir un AVC ou un IM. En conséquence, nous ne pouvons pas inférer à partir de ces données l'impact attendu de la diminution de la pression artérielle observée dans l'étude RxAction.

Pour pallier cette limite, Kulchaitanaroaj et coll. ont effectué une revue de 34 études publiées sur les algorithmes de risque cardiovasculaire dans le cadre de leur modélisation économique portant sur la diminution de la pression artérielle (61). Ils ont retenu cinq algorithmes basés sur la capacité du modèle à prédire les événements incidents ou subséquents, la disponibilité des facteurs de risque requis dans l'étude clinique source et le paramètre prédit par le modèle. Par exemple, le modèle de Framingham a été retenu pour estimer la probabilité de souffrir d'insuffisance cardiaque et le modèle développé par Krumholz et coll. a été utilisé pour calculer la probabilité de réadmission pour les patients avec un antécédent d'insuffisance cardiaque (73).

Dans leur étude, Kulchaitanaroaj et coll. ont calculé la probabilité de subir un évènement cardiovasculaire en appliquant les caractéristiques des patients provenant d'une étude clinique à différents algorithmes de calcul du risque. Les équations de Framingham ont été utilisées pour estimer le risque cardiovasculaire de patients sans antécédents cardiovasculaires tandis que d'autres équations ont été retenues pour les patients sans antécédents. Les auteurs ont supposé qu'une détérioration du contrôle de la pression artérielle se produirait dans le temps, de façon à ce qu'il n'y ait plus de différence entre les deux groupes au-delà de cinq ans.

De leur côté, Marra et coll., ont également utilisé les équations de Framingham pour déterminer les risques de la cohorte selon les caractéristiques de base de la population qu'ils ont modélisées (74). Ils ont par la suite numérisé la courbe de relation entre la pression artérielle et les maladies cardiovasculaires publiée dans un article du *Treatment Trialists' Collaboration* par Ying et coll. afin d'établir une relation entre la diminution de la pression et le risque cardiovasculaire (75). Il en résulte que chaque diminution de 1 mmHg de pression systolique serait associée à une diminution de 0,026 du risque relatif de maladie cardiovasculaire. Ainsi, en appliquant ces données à la diminution de la pression artérielle observée dans l'étude clinique d'intérêt, ils ont calculé que les patients recevant les soins du pharmacien subiraient une diminution de 77 % de leur risque contre 50 % pour les patients recevant les soins usuels. Ces chiffres ont ensuite été appliqués aux risques calculés par les équations de Framingham. Cette approche peut contenir des limites importantes puisque la définition d'une maladie cardiovasculaire peut différer entre ce qui est retenu dans l'algorithme de Framingham et dans l'étude de Ying et coll.

On retient donc de ces deux études coût-utilité que l'usage des équations de Framingham en tant qu'algorithme prédictif du risque cardiovasculaire d'un patient ou d'un groupe de patients est

une voie de passage intéressante pour inférer l'impact du contrôle de la pression artérielle sur la probabilité de subir une complication cardiaque, comme un AVC ou un IM.

Pour notre modèle, en nous inspirant des travaux discutés précédemment, nous avons également utilisé les équations de Framingham. Les données de Kulchaitanaroaj s'appuient sur un changement graduel de l'hypertension et considèrent d'autres algorithmes prédictifs pour les patients avec antécédents puisque les équations de Framingham concernent l'histoire naturelle de la maladie pour un patient sans antécédent. De plus, Kulchaitanaroaj et coll. ont modélisé une variation progressive de la pression artérielle dans le temps. Pour ce qui est de Marra et coll., ils utilisent les données de Framingham pour établir le risque de souffrir d'une « maladie cardiovasculaire ». Ce risque absolu est ensuite diminué linéairement en fonction de la diminution de la pression artérielle choisie. Le modèle de Markov de Marra et coll. prévoit la possibilité de passer vers un état de « maladie cardiovasculaire », vers un état de « maladie rénale » ou vers une combinaison des deux. Ces données ne permettent donc pas de connaître l'effet d'une diminution de la pression artérielle sur le risque de subir une complication précise comme un AVC ou un IM. Néanmoins, l'algorithme de Framingham peut être utilisé pour représenter une cohorte ayant des caractéristiques précises. Des cohortes distinctes peuvent être modélisées selon différents niveaux de pression artérielle.

2.7.2 Le modèle de Framingham

Avant de décrire plus en détail le fonctionnement du modèle de ce modèle de prédiction du risque, une mise contexte des événements ayant mené à son développement s'avère pertinente. Dans les années 1940, les maladies cardiovasculaires n'étaient pas bien comprises. En 1945, le président des États-Unis Franklin D Roosevelt est mort d'une insuffisance cardiaque inadéquatement traitée. En 1944, il a été hospitalisé par le cardiologue Howard G Brueenn,

lequel avait constaté que la pression artérielle du président était de 186/108 mmHg et que son volume cardiaque était augmenté. Il donnait alors son premier diagnostic d'hypertension et d'insuffisance cardiaque, pour laquelle une tentative de traitement à base de phénobarbital a notamment été tentée. Le président est ultimement mort d'une hémorragie cérébrale. Son successeur à la présidence, Harry Truman, signa trois ans plus tard le *National Heart Act*, lequel déclarait que les maladies cardiovasculaires, dont l'hypertension, menaçaient la santé de la nation. Un financement important a alors été octroyé pour financer une étude épidémiologique portant sur une durée de 20 ans. Au même moment, le *National Heart Institute* était mis sur pied, aujourd'hui connu sous le nom de *National Heart, Lung, and Blood Institute*. Il a alors rapidement été proposé d'évaluer l'évolution de la maladie coronarienne dans une population dite « normale » et de déterminer les facteurs expliquant le développement de la maladie cardiaque. La ville de Framingham, au Massachusetts, a été choisie pour sa proximité à l'école médicale de Harvard et pour l'intérêt des médecins y pratiquant. Le recrutement de la cohorte de patients pour le *Framingham Heart Study* s'est fait entre 1948 et 1952 et les premiers résultats majeurs ont été publiés en 1957. L'importance du contrôle de la pression artérielle a finalement été entérinée par le *Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of high Blood Pressure* en 1977. L'étude de Framingham ainsi que d'autres études épidémiologiques ont contribué à ce que des médicaments soient donnés en prévention des maladies cardiovasculaires. Ces études ont également permis d'identifier d'autres facteurs de risque comme la dyslipidémie et le diabète. Le développement de la première équation de risque multivariée a été tenté en 1967. Ces équations ont permis de calculer des profils de risque, lesquels permettaient d'estimer dans un contexte de soins cliniques le risque de complications cardiovasculaires. Le score de risque de Framingham pour les maladies coronariennes, publié

en 1998, est possiblement le plus connu. Ce calculateur offre des estimations du risque sur un horizon temporel de 10 ans et permet de classifier les patients dans différentes catégories de risque (faible, intermédiaire, élevé) (76). Il convient de rappeler que cette équation s'applique théoriquement seulement à des patients sans antécédent cardiovasculaire. En connaissance de cette limite, nous utiliserons tout de même ce calculateur pour calculer le risque moyen de la population étudiée dans l'essai clinique RxAction. Dans notre modèle, les équations de Framingham disponibles en 2010 ont été utilisées, telles qu'implémentées dans le chiffrier Excel développé par le Dr Rupert, professeur à l'université de Bristol en santé des populations (77). Ce chiffrier emploie notamment une des variables catégoriques (1 ou 0) pour déterminer le sexe, le statut tabagique, ainsi que la présence de diabète. Des variables continues sont requises pour déterminer le niveau de pression systolique, le nombre de cigarettes consommées, l'âge, le cholestérol total ainsi que le cholestérol C-HDL. La pression diastolique ne constitue pas une variable contributive à la détermination du risque cardiovasculaire dans ce modèle.

2.7.3 Caractéristiques de la population modélisée

Notre cohorte de départ est séparée en deux groupes : ceux ayant une pression artérielle dite contrôlée, et ceux ayant une pression non contrôlée. Une pression artérielle contrôlée a été considérée comme étant une pression systolique de 140 mmHg tandis qu'une pression non contrôlée a été considérée comme étant de 160 mmHg. Les autres éléments du score de Framingham ont été sélectionnés de façon à refléter la population de l'étude de référence pour estimer l'impact clinique du pharmacien. Ainsi, le seul élément différentiel entre les deux groupes de patients modélisés est la valeur de la pression artérielle considérée dans l'algorithme prédictif de Framingham. Le risque de subir une complication a été calculé chez les hommes et les femmes. Une moyenne a été retenue comme intrant dans le modèle en supposant une

répartition égale entre les deux sexes. Cette hypothèse est cohérente avec les caractéristiques des populations de l'étude retenue (47). Si nous avions eu les données individuelles pour chaque patient, nous aurions pu modéliser la variation du risque pour chacun de ceux-ci et réagglomérer les résultats pour tenir compte de la variation moyenne dans l'ensemble de la population. En absence de ces données, nous devons travailler avec les caractéristiques moyennes des patients à l'étude.

Les équations de Framingham étant un algorithme qui tient compte de plusieurs variables, nous devons définir chacune d'entre elles pour estimer les risques cardiovasculaires de notre cohorte. Les variables en question sont l'âge, le sexe, le tabagisme, la quantité de cigarettes fumées, l'hypertrophie ventriculaire gauche, le diabète, la pression artérielle systolique, le cholestérol total ainsi que le cholestérol C-HDL.

Afin d'être cohérents avec les caractéristiques de la population étudiée par Tsuyuki et coll., tous les patients entrent dans le modèle à un âge de 65 ans. En ce qui concerne le tabagisme, nous décrivons les patients modélisés comme non-fumeurs. Dans l'étude de Tsuyuki, seulement 18 % étaient fumeurs dans le groupe d'intervention et 13 % dans le groupe comparateur. Les autres patients étaient répartis de façon sensiblement équivalente entre anciens fumeurs et patients n'ayant jamais fumé. Nous traiterons des patients fumeurs en analyse de sensibilité. Nous avons considéré que les patients n'étaient pas atteints.

En ce qui concerne l'hypertrophie ventriculaire gauche, cette donnée n'est pas rapportée dans l'essai RxAction. Toutefois, seulement 1 % des patients étaient d'insuffisance cardiaque dans le groupe recevant l'intervention, contre 0 % dans le groupe recevant les soins usuels. Ainsi, nous avons considéré que la cohorte modélisée n'avait pas d'hypertrophie ventriculaire gauche.

En ce qui concerne le diabète, nous définissons nos patients dans la cohorte de départ comme non-diabétiques. Les données de l'étude de Tsuyuki et coll. indiquent aussi que pour les patients dans le groupe d'intervention, 39 % étaient diabétiques contre 57 % dans le groupe comparateur. Ces différences entre les deux bras de l'étude clinique posent un problème quant au choix optimal pour décrire la cohorte modélisée. Puisque les équations de Framingham demandent de caractériser la population comme étant diabétique ou non afin d'estimer adéquatement son risque, nous faisons le choix arbitraire de les décrire comme non diabétiques. Ceci sous-estime le risque cardiovasculaire de la cohorte. Ce choix nous permettra également d'utiliser le diabète comme paramètre intermédiaire pour augmenter le risque cardiovasculaire de la population.

En ce qui concerne le cholestérol total et le cholestérol C-HDL, ces informations n'étaient pas fournies dans l'étude de Tsuyuki et coll. Pour pallier ce manque d'information, nous avons recueilli les données les plus récentes de Statistique Canada sur la valeur moyenne de la population canadienne (78). Il apparaît que le cholestérol C-HDL serait à 1,38 mmol/L en moyenne, tous âges confondus. La valeur moyenne du cholestérol n'a pas été publiée. Cela dit, nous pouvons la dériver à partir du [ratio cholestérol total : cholestérol C-HDL] qui, lui, a été publié. Ce dernier se chiffrait à 3,7 en 2012-2013 chez les patients de 60-79 ans. Ainsi, le cholestérol total moyen attendu est de 5,1 mmol/L.

Il convient de noter que les équations de Framingham ont démontré leur validité pour des patients allant jusqu'à 75 ans, tandis que notre modèle extrapole les données jusqu'à 85 ans (77). De plus, le modèle calcule adéquatement les risques absolus sur des horizons entre 4 et 12 ans. L'algorithme de Framingham calcule le risque des patients sur un horizon temporel de 10 ans. Nous avons reconverti cette probabilité sur un horizon temporel d'un an. Pour convertir ce risque, il faut d'abord trouver le taux pour ensuite recalculer le risque sur un autre horizon

temporel. À cet effet, nous avons utilisé les équations suivantes (79) où « p » désigne une probabilité, « t » désigne un horizon temporel et « r » désigne un taux.

Les équations utilisées :

Transformer une probabilité vers un taux : $r = -(\ln(1-p))/t$.

Transformer un taux vers une probabilité : $p = 1 - \exp(-rt)$.

Ainsi, en utilisant le risque associé à un horizon temporel de dix ans, nous pouvons trouver le taux sous-jacent pour retrouver le risque associé à un horizon temporel d'un an, en supposant qu'il soit constant dans le temps. Formellement, un taux représente un potentiel instantané. Il s'agit du nombre d'évènements par patient par unité de temps et ne peut être utilisé comme intrant dans un modèle. Les annexes quatre et cinq fournissent des exemples des tableaux Excel caractérisant la population modélisée et indiquant la probabilité annuelle de subir un évènement selon les caractéristiques précisées.

2.7.4 Probabilité de subir un second évènement cardiovasculaire

Dans le présent texte, nous allons définir un proxy comme étant un substitut servant à estimer un autre élément pour lequel l'information n'est pas disponible. Puisque les facteurs de risque agissant comme variable prédictive dans les équations de Framingham ne considèrent pas l'antécédent cardiovasculaire d'un patient, un proxy a été établi. Nous avons appliqué un état de diabète pour augmenter le risque de récurrence chez les patients une fois qu'ils subissaient un évènement, indépendamment qu'il s'agisse d'un AVC ou d'un IM. Le raisonnement derrière cette décision est que le diabète est parfois considéré comme un équivalent coronarien (80-83). L'étendue de l'applicabilité de cette comparaison demeure controversée. Certains auteurs suggèrent qu'il s'agit là d'une exagération et qu'un patient diabétique n'est pas réellement aussi affecté qu'un patient ayant subi un évènement CV (83). Ils expliquent notamment qu'un patient

atteint de diabète ne devrait pas nécessairement recevoir un traitement de cardioprotection de la même façon que nous traitons les patients avec un antécédent coronarien. En ce sens, considérer le diabète comme un proxy pour un antécédent cardiovasculaire rend notre modélisation conservatrice de sorte qu'il soit peu probable que nous exagérions les coûts et les pertes de qualité de vie associés aux récurrences.

2.7.5 Mortalité de toute cause

La probabilité de mortalité de toute cause a été dérivée des tables de mortalité de l'Institut de la Statistique du Québec (ISQ) (84). Puisque les données sont rapportées sur des intervalles de cinq ans, il a été supposé que les patients à l'intérieur de chaque tranche de cinq années avaient la même mortalité. Selon l'ISQ, le taux mortalité de la population générale à 65 ans est de 1,14 % et monte à 8,60 % chez les patients de 85 ans. Le modèle économique considère que les patients ayant une hypertension contrôlée avaient la même mortalité que les non contrôlés. Cependant, la méta-analyse de Brunstrom et coll. nous indique que pour un groupe de patients ayant une pression systolique de départ de 160 mmHg ou plus, le traitement serait associé à un risque relatif de mortalité de 0,93 (IC 95 %, 0,87-1), mais non statistiquement significatif (72). Ces données pourraient être retenues pour le modèle, mais cette méta-analyse ne distingue pas le niveau de pression artérielle obtenu chez les patients traités. Or, notre modèle ne compare pas des patients non traités à des patients traités, mais bien des patients avec suivi traditionnel de la pression comparativement à des patients avec un suivi rehaussé, plus interventionniste.

2.7.6 Mortalité des patients subissant un évènement cardiovasculaire

En ce qui concerne la mortalité suivant un AVC ou un IM après un an, une combinaison de la mortalité toute cause avec la mortalité à 30 jours suivant une admission hospitalière a été

calculée. Les données utilisées pour la mortalité à 30 jours suivant une admission hospitalière sont tirées du Panorama de la santé publié l'OCDE (85). Ainsi, au Canada, la mortalité à 30 jours suivant une admission pour AVC ischémique est serait de 7,10 %. Pour un IM, on parle plutôt de 9,90 %. Ces statistiques concernent des données de 2013, publiées en 2015 par l'OCDE. Ainsi, pour un patient subissant un AVC, sa probabilité de mortalité à 30 jours est de 7,10 % et celle d'un patient subissant un IM est de 9,90 %. Puisque cette probabilité de mortalité concerne un horizon de 30 jours seulement, il est attendu que le risque de ces patients demeure augmenté au courant pour le reste de l'année et dans les années subséquentes. Nous avons simplement additionné la probabilité de mortalité de toute cause qui est octroyée aux patients n'ayant pas subi de complication. Ainsi, pour un cycle complet, un patient de 65 ans subissant un AVC a une probabilité de mortalité de toute cause de 7,10 %, additionné d'une probabilité de 1,14 % (concerne le taux de mortalité annuel au Québec des individus âgés de 65 ans). Ces chiffres additionnés totalisent donc 8,24 %. Cette méthode constitue vraisemblablement une sous-estimation du risque réel dans l'année suivant une complication cardiovasculaire, ce qui rend notre modélisation conservatrice à l'égard du bénéfice offert par l'évitement d'une complication cardiovasculaire.

2.7.7 Mortalité des patients survivants à un évènement cardiovasculaire

Pour les patients survivant à un infarctus ou à un AVC, nous leur avons donné la même mortalité qu'aux patients sans antécédent. Cette hypothèse conservatrice pourrait également sous-estimer le différentiel d'AVAQ entre le groupe d'intervention et le groupe recevant les soins usuels.

2.8 Intrants économiques

Les coûts considérés sont ceux de l'intervention du pharmacien, d'acquisition des médicaments, de gestion hospitalière des complications cardiovasculaires ainsi que des coûts résiduels dans les années subséquentes.

2.8.1 Coûts des services pharmaceutiques

Les coûts de l'intervention du pharmacien tiennent compte du modèle de remboursement prévu au Québec ([86](#)). Le modèle de remboursement prévoit une première rencontre remboursée à 15,50 \$ ainsi qu'un montant forfaitaire annuel de 40,00 \$ lequel doit inclure deux visites de suivi. Ainsi, la rémunération annuelle s'élève à 55,50 \$. Notre scénario de base considère que ces coûts s'appliqueront seulement durant les deux premières années. Cette décision est explicable pour la raison qu'un patient ayant obtenu un contrôle de sa pression artérielle ne nécessitera pas l'intervention soutenue du pharmacien par la suite.

2.8.2 Coûts d'acquisition des médicaments

Pour les coûts d'acquisition des médicaments, nous avons calculé le coût moyen d'un traitement quotidien à partir d'une sélection de quatre agents régulièrement prescrits pour l'hypertension artérielle et de classes thérapeutiques différentes. Il s'agit du ramipril à dose de 5 mg une fois par jour (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II), l'hydrochlorothiazide à une posologie de 25 mg par jour (diurétique thiazidique), du losartan à dose de 50 mg une fois par jour (antagoniste du récepteur à l'angiotensine) et de l'amlodipine à dose de 5 mg une fois par jour (bloqueur des canaux calciques). Nous avons obtenu leurs coûts à partir de la liste de mars 2018 de la RAMQ ([15](#)). On obtient alors un coût moyen de 0,32 \$ par jour, soit 117,44 \$ par année. Nous avons estimé une consommation de trois antihypertenseurs par jour pour les

patients recevant les soins du pharmacien contre deux médicaments par jour pour les patients recevant les soins usuels. Cette décision est basée sur l'hypothèse raisonnable qu'un pharmacien ne réussissant pas à contrôler adéquatement la pression artérielle de son patient malgré l'optimisation des doses des médicaments consommés communiquera probablement avec le prescripteur pour ajouter un agent. L'étude RxAction nous indique que les patients du groupe d'intervention avaient reçu davantage de nouvelles prescriptions (47). Il faut cependant se rappeler que dans cette étude, les pharmaciens étaient autorisés à prescrire. Conformément à notre hypothèse, une méta-analyse de treize essais à répartition aléatoire contrôlés et d'un cas-témoin nous indique également que, pour des interventions menées par des pharmaciens au sujet de l'hypertension, on note une augmentation de l'usage des médicaments, mais sans amélioration de l'adhésion (53.) En ce sens, nous supposons que les patients recevant un suivi plus intensif par un pharmacien reçoivent un médicament de plus par jour.

2.8.3 Coûts de la distribution des médicaments

Aux coûts des médicaments doivent s'ajouter les honoraires du pharmacien. Au Québec, un pharmacien reçoit un montant de 8,96 \$ par service d'un médicament. Cela signifie que pour un patient se procurant 30 comprimés d'un médicament au début de chaque mois, le pharmacien facture un honoraire. Pour tout antihypertenseur servi par le pharmacien, le coût annuel des services professionnels du pharmacien pour la distribution sécuritaire du produit se chiffre à 107,52 \$.

2.8.4 Coûts d'hospitalisation

Pour les patients subissant un IM ou un AVC, les coûts d'hospitalisation ont été ajoutés durant cette période. Nous supposons que tous les patients subissant un évènement cardiovasculaire seront hospitalisés. Nous utilisons la base de données de l'Institut canadien d'Information sur la Santé (ICIS) pour dériver le coût moyen d'une hospitalisation pour un patient. Cette base de données, appelée « Estimateur des coûts par patient » (ECP), est alimentée par les hôpitaux canadiens et contient uniquement les dépenses engagées par ces derniers. Elle permet de ventiler l'information par province, par groupe d'âge et par catégorie de maladie (appelée « groupe de maladies analogues » [GMA]) ayant mené à l'admission. La base de données de l'ICIS exclut donc les honoraires des médecins pour les données québécoises, puisque ceux-ci sont rémunérés par la RAMQ et non par les hôpitaux. Les coûts sont calculés au niveau du patient (approche « *bottom-up* ») ce qui nous permet également une meilleure précision que des coûts globaux divisés par un nombre de patients (approche « *top-down* »). (87). Ce module permet aussi de connaître le coût par groupe de maladies analogues, la durée moyenne d'un séjour par GMA ainsi que le volume de cas par GMA. Les chiffres donnés par cette base de données sous-estiment légèrement le coût associé à différentes conditions de santé qu'ils ont puisqu'il exclut les honoraires des médecins. En effet, bien que les médecins travaillent en hôpitaux, ils facturent directement leurs services à la RAMQ. À titre indicatif, selon le manuel de facturation des médecins spécialistes de la RAMQ, le coût d'une angioplastie varie entre 869 \$ pour une artère et 1 536 \$ pour six artères. Le coût d'une thrombolyse intraveineuse pour un AVC ischémique est de 400 \$ et le coût d'une craniotomie de décompression pour un AVC ischémique est de 1 046,80 \$ (88). Les GMA retenus pour calculer les coûts des complications cardiovasculaires

dans le modèle sont décrits dans les tableaux suivants. Ces coûts concernent ceux de la province du Québec uniquement.

Tableau II. Coûts des différents sous-types d'AVC selon l'ECP de l'ICIS

<i>Groupe de maladies analogues</i>	<i>Coût</i>	<i>Moyenne</i>
<i>Épisode hémorragique du système nerveux central (code 025)</i>	9 865 \$	7 393 \$
<i>Épisode ischémique du système nerveux central (code 026)</i>	7 426 \$	
<i>Trouble cérébrovasculaire (code 027)</i>	6 770 \$	
<i>Accident vasculaire cérébral non précisé (code 028)</i>	5 510 \$	

Tableau III. Coûts des différents sous-types d'IM selon l'ECP de l'ICIS

<i>Groupe de maladies analogues</i>	<i>Coût</i>	<i>Moyenne</i>
<i>Infarctus du myocarde, choc ou arrêt cardiaque avec angiographie coronaire (code 193)</i>	7 534 \$	6 980,50 \$
<i>Infarctus du myocarde, choc ou arrêt cardiaque avec angiographie coronaire (code 143)</i>	6 427 \$	

Ainsi, nous avons appliqué dans le modèle un coût additif de 7 393 \$ dans le modèle lorsqu'un patient subit un AVC. Le coût additionnel est de 6 980,50 \$ lorsqu'un patient subit un IM. Les coûts engagés pour le système durant l'année dans laquelle un AVC ou un IM se produit sont probablement plus élevés que les simples coûts de l'hospitalisation et des médicaments. Plusieurs déplacements entre établissements de santé peuvent notamment avoir lieu. De plus,

les évènements fatals et non fatals n'ont pas nécessairement le même coût. Ainsi, les coûts de la première année que nous présentons sous-estiment probablement les coûts réels de l'évènement, mais seront compensés par les coûts engagés dans les années subséquentes du modèle.

2.8.5 Coûts des années subséquentes à un évènement cardiovasculaire

Pour les patients survivant à leur évènement cardiovasculaire, un coût annuel résiduel a été ajouté pour refléter la charge économique des soins qu'ils obtiendront en moyenne dans les années subséquentes. Ces coûts sont des moyennes et tiennent compte de tout l'éventail des niveaux d'incapacité pouvant subvenir suivant un évènement cardiovasculaire. Nous reconnaissons que les patients subissant un AVC n'auront pas tous les mêmes niveaux d'incapacité. Leur handicap pourrait également être influencé par la nature de l'AVC, pouvant être ischémique ou hémorragique. Pour les infarctus du myocarde, l'étendue de la nécrose musculaire affectera différemment les patients et pourra même mener à de l'insuffisance cardiaque chez certains. Ainsi, plutôt que de segmenter chaque état post-évènement et de trouver les coûts associés à chacun de ces sous-états, un coût général a été dérivé de la littérature. Cette décision est justifiée par l'absence de base de données colligeant le coût moyen de suivi d'un patient suivant un évènement cardiovasculaire. Cela dit, des chercheurs ont malgré tout tenté d'estimer ces coûts ([89-91](#)). Pour cette étude, nous avons retenu le rapport de O'Reilly ([91](#)). Ces travaux ont servi au développement d'un modèle économique ontarien sur le diabète ([92](#)). Ce rapport a également servi à renseigner plusieurs études coût-efficacité ou coût-utilité, dont une sur l'efficience des services du pharmacien pour le diabète ([93](#)). Considérant son accessibilité, sa transparence, ainsi que son usage pour un modèle économique ayant servi à informer la prise de décision pour d'autres instances, nous jugeons qu'il s'agit d'une référence à privilégier.

Ainsi, selon le rapport de O'Reilly et coll., les coûts annuels moyens engagés pour un patient diabétique sont de 1 773 \$. Le coût des années suivant l'hospitalisation pour un AVC est de 3 083 \$. Il est de 2 551 \$ pour les années suivant une hospitalisation pour infarctus. En soustrayant le coût moyen d'un patient diabétique à ces montants, on peut trouver le coût supplémentaire associé à chacune de ces complications. Ainsi, l'AVC serait associé à un coût additionnel de 1 310 \$ et l'IM serait associé à un coût additionnel de 778 \$ par année. Ces coûts sont expliqués par des visites à l'hôpital, à l'urgence, au médecin de famille et par la consommation de médicaments. Un IM ou un AVC peut occasionner la prescription de médicaments additionnels (antiplaquettaires, bêtabloqueurs, etc.). Puisque ces médicaments sont donnés pour une autre indication que pour l'hypertension, les intégrer au modèle économique ne constitue pas un double de coûts en médicament. Enfin, en sachant que notre modèle économique ne distingue pas un patient survivant à un AVC d'un patient survivant à un IM, nous calculons la moyenne de ces coûts pour représenter une estimation des coûts additionnels de gestion, laquelle correspond à 1 044 \$. Il aurait été plus précis de pondérer ce coût par la fréquence relative des IM et des AVC, ce qui aurait impliqué d'imbriquer une mise à jour de coût à chaque cycle à mesure que les probabilités de chacun de ces événements fluctuent.

Tableau IV. Résumé des coûts

<i>Identification des ressources</i>	<i>Coût par année</i>	<i>Source</i>
<i>Service pharmaceutique</i>	55,50 \$	(86)
<i>Honoraire de distribution</i>	107,52 \$	(86)
<i>Coût pour un antihypertenseur</i>	117,44 \$	(15)
<i>Coût pour un IM</i>	6 980,50 \$	(87)
<i>Coût pour un AVC</i>	7 393 \$	(87)
<i>Coût post-événement cardiovasculaire</i>	1 044 \$	(91)

À titre indicatif, ce rapport d'O'Reilly évalue le coût d'un AVC au moment de l'évènement à 22 221 \$ et celui d'un IM à 16 314 \$. On pourrait penser que les coûts en Ontario sont plus élevés qu'au Québec, mais l'Estimateur des coûts par patients de l'ICIS estime des coûts similaires entre les deux juridictions. Le coût moyen de gestion d'un accident vasculaire cérébral non précisé en Ontario représenterait 5310 \$. Ceci pourrait indiquer que les montants suggérés l'ICIS sous-estiment l'impact monétaire de ces complications. Il convient également de noter que les coûts des médicaments ainsi que des services pharmaceutiques seront partiellement remboursés par l'État, puisque couverts par l'assurance-médicaments, plutôt que par l'assurance-maladie. Ainsi, les intrants de notre modèle économique, en ce qui concerne les coûts des médicaments, sont surestimés. Ceci est en défaveur de l'intervention du pharmacien puisqu'elle est associée à une plus grande consommation de médicaments dans notre scénario de base. Rappelons que ces coûts marginaux comparativement à ceux occasionnés par les évènements cardiovasculaires, mais s'appliquent à une plus grande masse de patients.

2.9. Intrants d'utilité

L'amélioration des AVAQ octroyées par les interventions simulées a été basée sur des valeurs d'utilité associées à chaque état de santé. L'hypertension étant une maladie asymptomatique, un léger décrétement a été appliqué. On remarque qu'une étude évaluant l'impact d'une intervention pharmaceutique n'a pas démontré de différence significative au questionnaire *Short-Form 36* (SF-36) (94) chez les patients suivant une amélioration du contrôle de la pression artérielle. (35).

Le SF-36 est un questionnaire générique de mesure de la qualité de vie pouvant être appliqué à une panoplie de maladies. Il se penche sur des dimensions comme le fonctionnement physique, la douleur, la limitation des rôles, le fonctionnement social, l'état émotionnel et la fatigue notamment. Le résultat donné par ce questionnaire ne correspond pas à une valeur d'utilité.

Les valeurs d'utilité ont été dérivées d'un catalogue produit par Sullivan et coll. (95) et Matza et coll. (96). Les travaux de Sullivan ont fait suite à une requête du *Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine* de produire un catalogue de scores de préférences basées sur une population vivant en milieu communautaire et représentatif des États-Unis. Les scores d'utilité ont été calculés à partir du questionnaire EQ-5D et sont présentés pour 95 maladies chroniques, identifiées selon leur code de la 9^{ème} édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-9). Ce sondage a été conduit entre 2000 et 2002 auprès d'une population américaine de 38 678 adultes. Les valeurs d'utilité ont été ajustées selon l'âge, le revenu, les comorbidités et l'éducation, tous de forts prédicteurs du score EQ-5D. Cette étude a été retenue pour déterminer l'utilité associée à l'hypertension. Les auteurs ont conclu qu'un statut d'hypertension artérielle était associé à une désutilité de 2,5 %. Puisque notre modèle suppose qu'un patient en pleine santé a une utilité parfaite, soit de 1, nous avons appliqué une utilité de 0,975 aux patients hypertendus, qu'ils soient contrôlés ou non. Bien que Sullivan et coll. rapportaient également

des données d'utilité pour l'IM ainsi que pour les AVC, les différences rapportées dans le catalogue apparaissaient peu cliniquement significatives, avec une désutilité marginale de 0,035 4 pour l'IM et de 0,048 3 pour l'AVC. Pourtant, ces complications mènent à des hospitalisations et sont associées à des symptômes souvent importants, contrairement à l'hypertension. Ainsi, l'étude de Matza et coll. a servi à renseigner l'utilité associée à ces conditions de santé.

Ces derniers ont mesuré l'utilité aiguë et chronique (définie comme étant l'utilité dans les années suivant la survenue d'un évènement) pour le syndrome coronarien aigu, l'AVC et l'insuffisance cardiaque. L'échantillon de cette étude était constitué de 200 participants, citoyens de Londres ou d'Édimbourg, ayant un âge moyen de 46 ans et dont 55 % étaient des femmes. L'utilité a été mesurée selon la méthode de l'arbitrage temporel, ce qui correspond à mesurer la survie perdue jugée acceptable pour maintenir une santé parfaite plutôt que de vivre sur la plus longue période de temps possible avec la condition de santé ciblée par l'étude (97). Les résultats indiquent que l'utilité d'un AVC aigu et d'un syndrome coronarien aigu est de 0,33 et de 0,67, respectivement. En ce qui concerne l'état de santé chronique, les utilités mesurées sont de 0,52 et de 0,82. Nous avons considéré que l'utilité trouvée pour le syndrome coronarien aigu correspondrait à celle d'un IM.

Pour refléter l'utilité des patients dans un état de « post-évènement cardiovasculaire » dans notre modèle, nous avons calculé la valeur moyenne entre l'utilité d'un AVC et d'un IM. Ainsi, l'utilité obtenue pour un patient dans cet état de santé est de 0,67.

Tableau V. Résumé des valeurs d'utilité

<i>État de santé</i>	<i>Utilité</i>	<i>Référence</i>
<i>Hypertension contrôlée</i>	0,975	(95)
<i>Hypertension non contrôlée</i>	0,975	
<i>AVC</i>	0,33	
<i>Infarctus</i>	0,54	(96)
<i>Post-évènement cardiovasculaire</i>	0,67	

2.10 Analyses

2.10.1 Analyse principale

Nous avons calculé les coûts totaux engagés pour chaque groupe ainsi que la quantité d'AVAQ vécues dans chaque groupe. Nous avons calculé la différence entre chaque groupe pour chacun de ces paramètres. Nous avons divisé la différence des coûts par la différence des AVAQ, ce qui indique le ratio coût-utilité incrémental de l'intervention du pharmacien. Nous avons tracé le déplacement de la quantité de patients à chaque cycle subissant un AVC et la quantité de patients subissant un IM. Nous avons également tracé l'accumulation de patients morts dans le temps pour chaque groupe. Enfin, nous avons tracé la quantité de patients à chaque cycle dans l'état « post-évènement cardiovasculaire ».

2.10.2 Analyses de sensibilité

Afin d'analyser la robustesse de cette analyse économique, plusieurs paramètres ont fait l'objet d'une analyse de sensibilité déterministe. Aucune analyse de sensibilité n'a été faite sur des probabilités dérivées directement de l'algorithme de Framingham puisqu'elles proviennent d'un

calcul complexe qui ne produit pas d'écart-type ou d'intervalle de confiance. Pour compenser cette incertitude, des analyses de scénario ont été effectuées sur les caractéristiques de la population modélisée.

Analyses de sensibilité déterministes

Une série d'analyses univariées a été réalisée pour des intrants du modèle qui pourraient raisonnablement affecter le ratio coût-utilité incrémental observé. Les paramètres ciblés sont décrits dans le tableau suivant, avec les bornes de variation, ainsi que la justification expliquant l'étendue de la variation déterminée. Lorsque disponibles, les intervalles de confiance à 95 % ou les écarts-types des paramètres ont été sélectionnés. Lorsque de tels intervalles n'étaient pas disponibles, une variation de 20 % du paramètre a été privilégiée.

Tableau VI. Analyses de sensibilité prévues

	<i>Variation du paramètre</i>	<i>Raisonnement de la variation</i>
Efficacité du pharmacien		
Probabilité d'avoir une pression artérielle contrôlée	+/- 20 %	Hypothèse
Probabilités de transition		
Mortalité de toute cause	+/- 20 %	Hypothèse
Mortalité aiguë post-AVC	+/- 0,3 %	IC95 %
Mortalité aiguë post-IM	+/- 0,3 %	IC95 %
Valeurs d'utilité	+/- 0,3 %	
Hypertension non contrôlée ^a	-20 %	Hypothèse
AVC	+/- 0,46	Écart-type
IM	+/- 0,34	Écart-type
Post-événement cardiovasculaire	+/- 20 %	Hypothèse
Coûts	<i>Variation du paramètre</i>	
Hospitalisation AVC	+/- 20 %	Hypothèse
Hospitalisation infarctus	+/- 20 %	Hypothèse

Coût post-événement cardiovasculaire	+/- 20 %	Hypothèse
Coût des médicaments	+/- 20 %	Hypothèse
Coût du service pharmaceutique	+/- 50 %	Hypothèse
Structure	<i>Variation du paramètre</i>	
Taux d'actualisation	3 % - 5 %	Hypothèses
Horizon temporel	5 – 10 ans	Hypothèses

Analyses de scénarios

Les résultats de ce modèle sont possiblement sensibles à certains choix structurants qui déterminent la façon de poser la question. Pour tester l'impact de ces hypothèses sur l'efficacité de l'intervention du pharmacien, nous avons testé différents scénarios.

Premièrement, nous avons considéré un scénario dans lequel les patients cibleraient uniquement des patients fumeurs consommant dix cigarettes par jour.

Deuxièmement, nous avons retenu une approche dans laquelle le pharmacien ciblerait uniquement les patients ayant une pression systolique très élevée, soit de 180 mmHg, et optimiserait le traitement pour les amener à 120 mmHg.

Troisièmement, puisque le pharmacien au Québec n'est pas formellement autorisé à initier de façon autonome de traitements antihypertenseurs, nous avons effectué une analyse en considérant qu'il n'y aura pas de différence entre les groupes en termes de quantité d'antihypertenseurs, tout en conservant la différence en ce qui concerne le taux de contrôle de la pression artérielle.

Quatrièmement, puisque des données de littérature économique disponibles indiquaient des coûts de gestion des complications cardiovasculaires beaucoup plus élevés que ceux trouvés

dans la base de données de l'ICIS, nous avons utilisé les données utilisées par O'Reilly dans son étude coût-utilité de la prise en charge du diabète ([91](#)).

Enfin, nous avons analysé le ratio coût-utilité en supposant que le pharmacien continuerait de suivre son patient sur la totalité de l'horizon temporel, qu'il soit contrôlé ou non.

Chapitre 3 : Résultats et discussion

3.1 Résultats

Les bénéfices cliniques et les coûts de l'intervention du pharmacien ont été calculés sur un horizon temporel de 20 ans. Cette modélisation considérait les coûts associés à cinq états de santé différents, soit l'hypertension non contrôlée sans antécédent cardiovasculaire, l'hypertension contrôlée et sans antécédent cardiovasculaire, l'AVC aigu, l'infarctus du myocarde aigu ainsi que l'état dit de « post-événement cardiovasculaire ».

Tableau VII. Résultats par patient de l'analyse économique

	Soins usuels	Soins pharmaciens	Différence
<i>Coûts moyens par patient</i>	9 850 \$	10 118 \$	268 \$
<i>AVAQ par patient</i>	15,55	15,60	0,051
<i>Coût moyen par AVAQ par patient</i>	634 \$	649 \$	s.o.
<i>Ratio coût-utilité incrémental</i>	s.o.	s.o.	5 223 \$

AVAQ : Année de vie ajustée par la qualité RCUI : Ratio coût-utilité incrémental, s.o. : Sans objet

3.1.1 Coûts et AVAQ

Les résultats de notre scénario nous indiquent qu'il en coûterait environ 10 118 \$ pour un patient recevant l'intervention du pharmacien par rapport à 9 850 \$ pour un patient recevant les soins usuels. En moyenne, un patient recevant les soins du pharmacien bénéficierait de 0,051 AVAQ de plus qu'un patient recevant les soins usuels (et quelques décimales). Ceci représente donc un coût incrémental de 5 233 \$ par AVAQ gagnée.

3.1.2 Évolution de la maladie des deux cohortes

Selon cette modélisation, le pharmacien ne permettrait pas de réduire la mortalité générale sur un horizon temporel de 20 ans pour la population modélisée. À titre de rappel, les caractéristiques de la population sur laquelle cette modélisation se base sont non-fumeurs, sans antécédent cardiovasculaire, non diabétiques et âgés de 65 ans au départ. Bien qu'aucune différence ne soit observée sur la mortalité, le nombre d'AVC et d'infarctus du myocarde est réduit. En traitant une population de 1000 patients, les soins du pharmacien permettraient d'éviter 12 accidents vasculaires cérébraux et 7 infarctus du myocarde.

Figure 2. Nombre cumulé de patients ayant eu un AVC

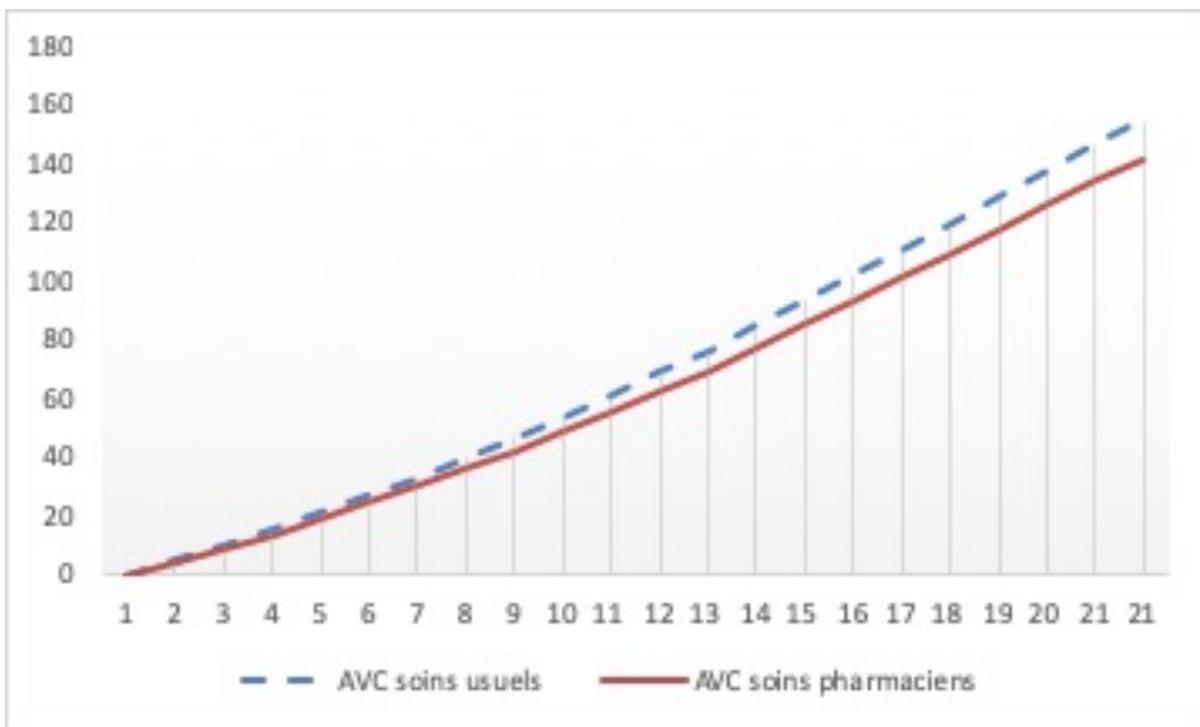


Figure 3. Nombre de patients ayant eu un IM

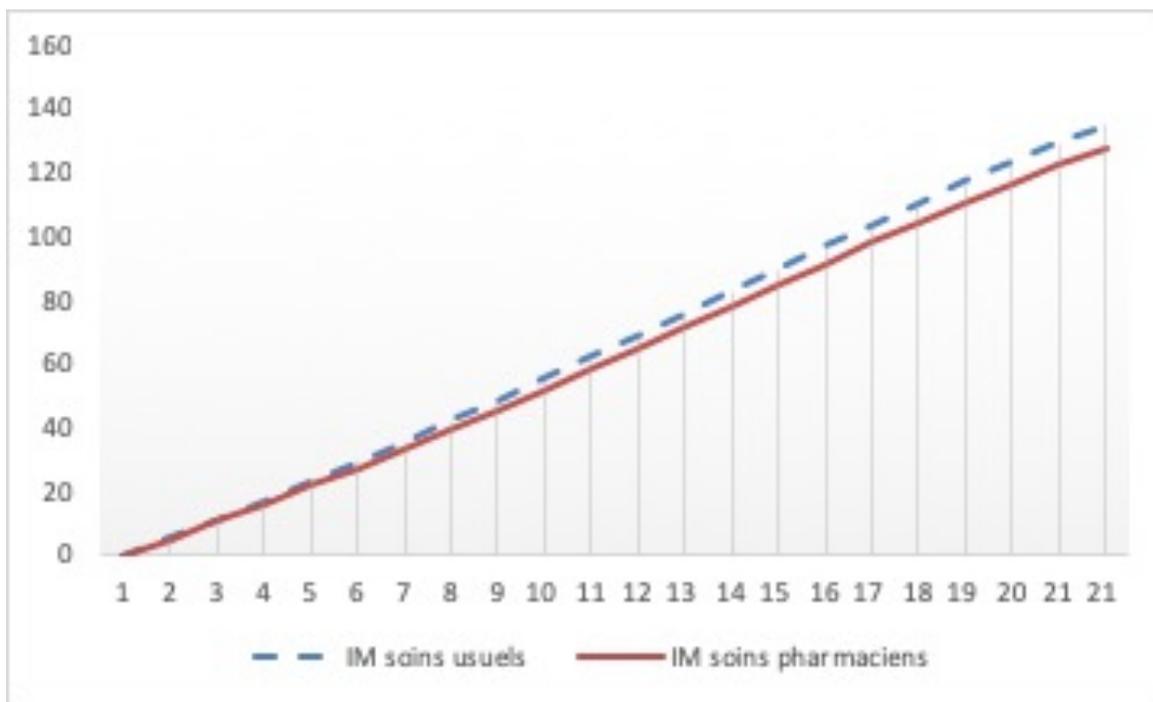
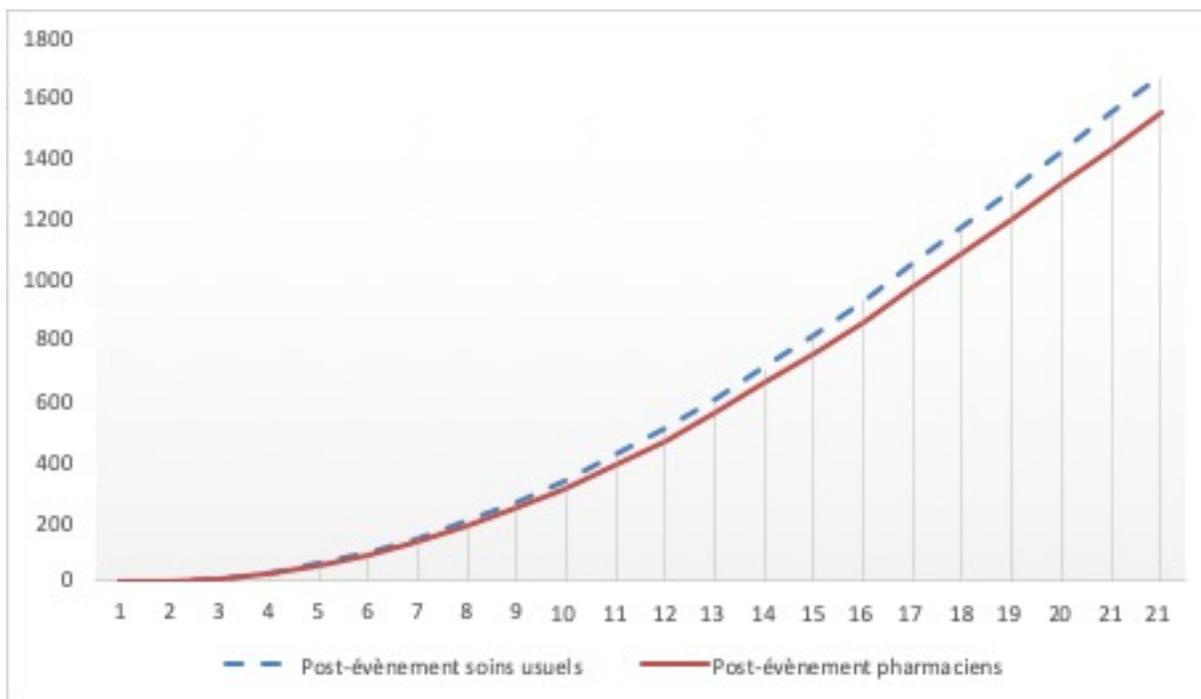


Figure 4. Nombre cumulé de patients dans l'état de santé « post-événement cardiovasculaire »



3.1.3 Analyses de sensibilité

Tableau VIII. Analyses de sensibilité déterministe

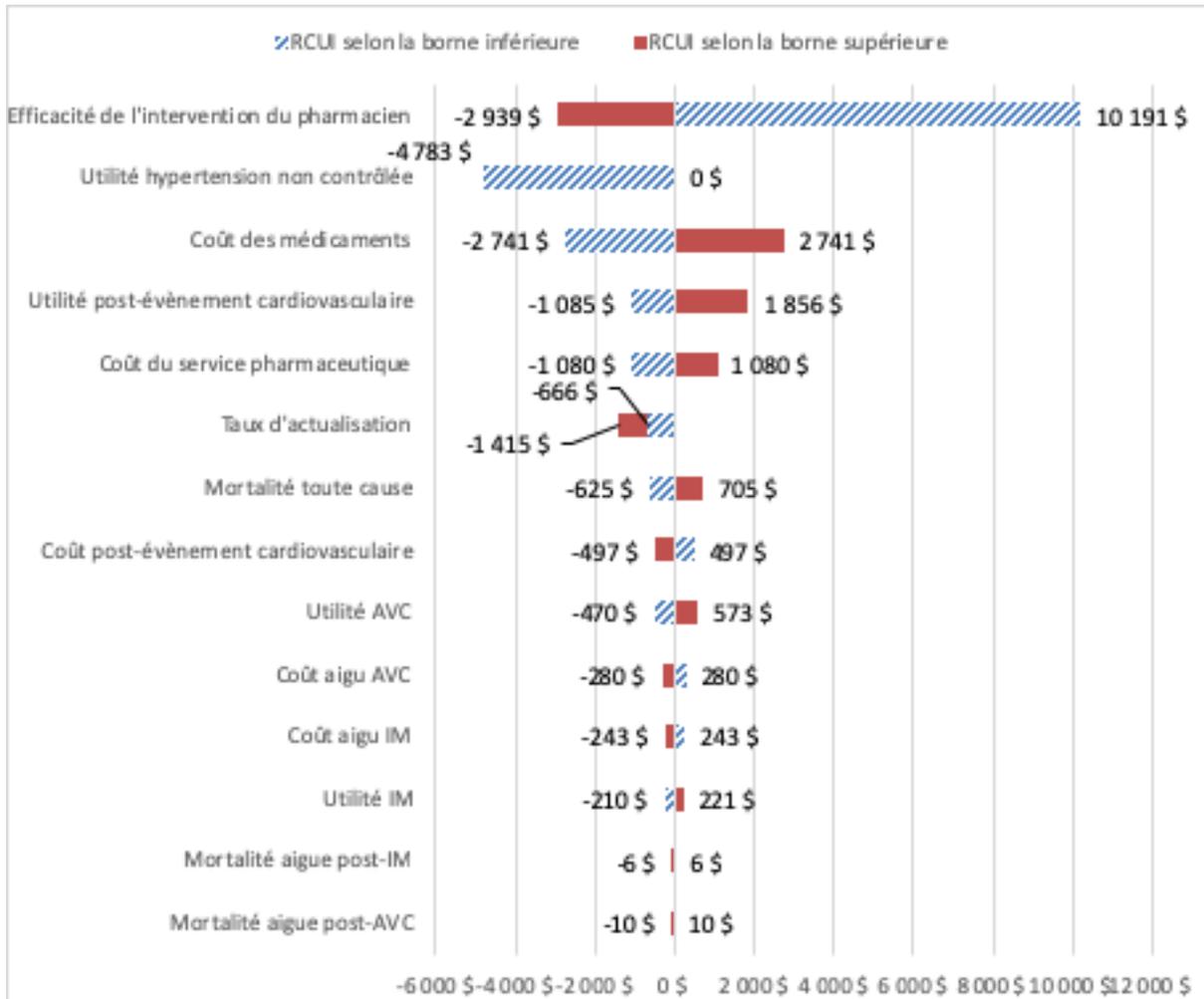
	<i>Variation du paramètre</i>	<i>RCUI selon la borne inférieure</i>	<i>RCUI selon la borne supérieure</i>	<i>Rationnelle de la variation</i>
Efficacité du pharmacien				
Probabilité d'être contrôlé par un pharmacien	+/- 20 %	15 414 \$	2 284 \$	Hypothèse
Probabilités de transition				
Mortalité de toute cause	+/- 20 %	4 597 \$	5 928 \$	Hypothèse
Mortalité aiguë post-AVC	+/- 0,3 %	4 832 \$	5 213 \$	IC95 %
Mortalité aiguë post-IM	+/- 0,3 %	5 228 \$	5 217 \$	IC95 %
Valeurs d'utilité				
Hypertension non contrôlée ^a	-20 %	440 \$	s.o.	Hypothèse
AVC	+/- 0,46	4 753 \$	5 795 \$	Écart-type
IM	+/- 0,34	5 013 \$	5 444 \$	Écart-type
Post-événement cardiovasculaire	+/- 20 %	4 138 \$	7 078 \$	Hypothèse
Coûts				
Hospitalisation AVC	+/- 20 %	5 503 \$	4 942 \$	Hypothèse
Hospitalisation infarctus	+/- 20 %	5 465 \$	4 980 \$	Hypothèse
Coût post-événement cardiovasculaire	+/- 20 %	5 719 \$	4 726 \$	Hypothèse
Coût des médicaments	+/- 20 %	2 481 \$	7 964 \$	Hypothèse
Coût du service pharmaceutique	+/- 50 %	4 143 \$	6 302 \$	Hypothèse
Structure				
Taux d'actualisation ^b	3 % - 5 %	4 557 \$	3 808 \$	Hypothèses
Horizon temporel ^c	5 – 10 ans	148 852 \$	32 107 \$	Hypothèses

a Ce paramètre a uniquement été varié par le bas puisqu'il n'a pas été jugé possible que les patients recevant les soins pharmaceutiques améliorés soient moins bien contrôlés que ceux recevant les soins usuels.

b Ce paramètre a été augmenté puisqu'une actualisation plus petite que 1,5 % a été jugée comme un reflet improbable de la préférence des individus envers des événements et coûts ultérieurs.

c L'horizon temporel a été diminué seulement puisqu'un horizon temporel plus élevé que 20 ans a été jugé non pertinent puisqu'associé à davantage d'incertitude et amènerait la cohorte à un âge plus élevé que 85 ans.

Figure 5. Diagramme de Tornado des analyses de sensibilité



3.1.4 Analyses de scénario

Patients fumeurs

Afin de considérer l'effet de l'intervention du pharmacien sur des patients à plus haut risque, nous avons également effectué une modélisation pour une population de fumeurs consommant dix cigarettes par jour. L'intervention du pharmacien sur cette population diminue le RCUI à 1 947 \$. Ceci s'explique principalement par le fait que l'algorithme de Framingham considère que le bénéfice de réduire la pression artérielle systolique de 160 mmHg à 140 mmHg est plus significatif pour une population de fumeurs que de non-fumeurs.

Redéfinition des patients non contrôlés et contrôlés

Nous avons également considéré la possibilité que le pharmacien prenne en charge seulement des patients à risque très élevé et qu'il adopte une stratégie de traitement plus agressive, en ciblant une pression artérielle de 120 mmHg. Ainsi, en rehaussant la définition d'un patient non contrôlé à 180 mmHg et celle d'un patient contrôlé à 120 mmHg, l'intervention du pharmacien deviendrait dominante. Bien entendu, ces chiffres conservent l'hypothèse que l'effet différentiel sur la proportion de patients contrôlés serait la même dans ce sous-groupe de patients, ce qui n'a pas été évalué dans l'essai clinique RxAction.

Même quantité d'antihypertenseurs entre les groupes

En guise de troisième scénario, nous avons projeté les résultats économiques en considérant que les patients traités par le pharmacien recevraient la même quantité d'agents antihypertenseurs que les patients recevant les soins usuels. Si tel était le cas, l'intervention du pharmacien deviendrait dominante. Ceci s'explique par une diminution des coûts en médicament et des coûts en honoraires des pharmaciens pour les services de distribution.

Changement de source des coûts de gestion des complications cardiovasculaires

Nous avons également modélisé un scénario dans lequel le coût d'un AVC serait porté à 22 221 \$ et celui d'un IM à 16 314 \$, conformément aux montants utilisés dans le modèle d'O'Reilly et coll. L'intervention du pharmacien devient une stratégie dominante.

Maintien de l'intervention du pharmacien dans le temps

Finalement, nous avons considéré un scénario dans lequel le pharmacien continuerait à effectuer le même type de suivi plus intensif auprès de son patient au-delà de deux ans. Ce scénario nous apparaît peu réaliste puisque deux années devraient permettre au pharmacien d'écouler les alternatives de traitement et de titrer les médicaments déjà consommés. Une fois le patient contrôlé, il est possible que le patient ne soit plus disposé à voir son pharmacien trois fois par année pour évaluer ses posologies. Certains pourraient également considérer qu'il s'agit de surmédicalisation. Néanmoins, ce genre de scénario rendrait l'intervention du pharmacien moins efficiente, avec un seuil coût-utilité incrémental de 76 224 \$/AVAQ.

Tableau IX. Analyses de scénario

Scénario	Variation du paramètre
Population de fumeurs (10 cigarettes/jour)	1 947 \$
Pression artérielle contrôlée : 120 mmHg Pression artérielle non contrôlée : 180 mmHg	Dominant
Même nombre d'antihypertenseurs par groupe	Dominant
Augmentation du coût des complications cardiovasculaires	Dominant
Coûts de l'intervention pharmaceutique sur tout l'horizon temporel	76 224 \$

3.2 Discussion

L'objectif était de réaliser un modèle économique permettant d'estimer le ratio coût-utilité incrémental des services d'ajustement du traitement antihypertenseur par le pharmacien communautaire. Cette intervention devait être comparée aux services usuels. Les résultats obtenus les plus importants sont que le ratio coût-utilité incrémental est de 5 233 \$ par AVAQ gagnée. Les résultats sont notamment sensibles à l'estimation de l'efficacité de l'intervention ainsi qu'à la désutilité associée à une hypertension non contrôlée. L'intervention du pharmacien est dominante lorsque donnée à des patients fumeurs, lorsqu'elle n'amène pas d'augmentation du nombre d'antihypertenseurs consommés et lorsque le coût des complications cardiovasculaires est considéré selon la référence de O'Reilly. Le ratio coût-utilité incrémental s'élève particulièrement si les services du pharmacien sont facturés sur tout l'horizon temporel (20 ans) et lorsque ce dernier est réduit à cinq ans.

Les résultats de notre modélisation économique sont influencés par le risque cardiovasculaire absolu au départ des cohortes modélisées. Le fait d'avoir défini une pression systolique de 140 mmHg contre 160 mmHg pour une pression non contrôlée ne génère potentiellement pas une différence suffisante dans les équations de Framingham pour que leur risque respectif d'AVC et d'IM en soit significativement affecté. Inversement, le statut de tabagisme a considérablement affecté le risque cardiovasculaire des patients, faisant en sorte que l'intervention du pharmacien est devenue dominante dans ce scénario. Il semblerait alors qu'un meilleur contrôle de la pression artérielle dans ce sous-groupe de patients ait un impact clinique plus important. Au niveau des coûts, on remarque que la prise chronique d'un médicament de plus, laquelle est associée à un honoraire de plus pour les services du pharmacien, influence

significativement les coûts supplémentaires générés dans le scénario de base. En omettant ce médicament additif, les résultats deviennent dominants. Il convient également de remarquer que l'hypothèse d'une facturation du service pharmaceutique sur tout l'horizon temporel rehausse significativement le ratio coût-utilité.

On pourrait également contester la signification clinique d'une différence de 0,051 AVAQ sur un horizon temporel de 20 ans. Ce chiffre s'interprète comme l'équivalent d'un gain moyen de 19 jours avec une santé parfaite (utilité maximale de 1). Il est important de se rappeler que ce gain fait référence à une moyenne populationnelle, puisque certains patients soutireront des bénéfices importants en évitant un événement cardiovasculaire. Par ailleurs, la différence absolue en coût est uniquement de 268 \$. En considérant toute l'incertitude sur les intrants du modèle, il serait possible d'argumenter que la différence réelle observée sur les coûts serait nulle, ou presque. Cette différence est cependant plus importante chez des populations à plus haut risque, comme les fumeurs.

Notre scénario de base a seulement permis de démontrer une différence de 13 AVC et de 7 IM (dans une population hypothétique de 1 000 patients traités), sans différence sur la mortalité. Ces résultats sont moins importants que ceux observés dans des études cliniques récentes, comme l'essai clinique SPRINT. Cette étude a démontré que de cibler une pression artérielle systolique de 120 mmHg plutôt que de 140 mmHg pour des patients non diabétiques permettait de diminuer le risque relatif de mortalité de toute cause de 26 % (98). L'essai clinique HYVET, quant à lui, a permis de démontrer qu'une diminution de la pression artérielle de 15/6,1 mmHg après 2 ans chez des patients de 80 ans ou plus réduisait le taux d'AVC fatal ou non de 30 % (99). La mortalité de toute cause était également réduite de 21 %. Ainsi, il y aurait lieu de croire que cette modélisation économique sous-estime les bénéfices cliniques qui seraient réellement

observés suivant l'augmentation de la proportion de patients contrôlés par l'intervention du pharmacien. Il serait intéressant d'effectuer une étude populationnelle en contexte de soins de vie réelle afin d'apprécier l'ampleur des bénéfices à l'extérieur d'un essai clinique. L'effet plus faible observé dans notre modèle est notamment imputable à des choix conservateurs au sujet de l'impact sur la mortalité à long terme d'un patient ayant un antécédent d'AVC ou d'IM. Dans l'année suivant une complication cardiovasculaire, le risque de récurrence était augmenté pour le patient, mais son risque de mortalité était considéré identique à ceux sans complication.

En comparaison à la modélisation de Marra et coll., notre évaluation économique produit des résultats moins impressionnants (74). Ce dernier a calculé un gain de 0,4 AVAQ pour une économie de 6 000 \$ sur un horizon temporel à vie en faveur de l'intervention du pharmacien, en supposant qu'elle diminue la pression systolique de 18,3 mmHg. Dans cette étude canadienne, le modèle supposait un coût de 125 \$ à chaque première consultation de l'année et de 25 \$ pour les consultations subséquentes. À partir de la troisième année, les suivis du pharmacien ne coûtaient jamais plus de 50 \$. Ils ont également considéré qu'un coût additionnel de 360 \$ par année s'appliquerait pour considérer l'ajout de médicaments par les pharmaciens. Le coût considéré pour un AVC était de 80 000 \$ la première année et de 12 000 \$ aux années subséquentes. En ce qui concerne les IM, les coûts étaient respectivement de 11 500 \$ et de 3 300 \$. Leur modélisation tenait également compte des complications rénales. En termes de différences au niveau des coûts, notre modèle considère des coûts légèrement plus élevés en médicament puisqu'il tient compte des honoraires du pharmacien pour la distribution d'un médicament additionnel. D'autre part, il considère des coûts beaucoup moins importants pour les complications cardiovasculaires. Ces deux éléments contribuent à expliquer la différence dans les résultats observés.

En ce qui concerne la modélisation de Kulchaitanaroaj et coll. sur des soins prodigués aux États-Unis, les auteurs ont considéré des coûts de 23 000 \$ au premier AVC et de 4 000 \$ aux années subséquentes (61). Pour les infarctus du myocarde, les coûts étaient de 23 000 \$ et de 3 500 \$ respectivement. Encore une fois, pour ces deux complications, les coûts qu'ils ont considérés sont plus élevés que dans notre modélisation. Ceci est notamment expliqué par le fait que cette étude concerne un contexte de soins américains. Les coûts sont donc exprimés en dollars américains. Les auteurs ont également considéré que les patients du groupe recevant les soins du pharmacien coûtaient environ 100 \$ de plus par année, ce qui est beaucoup moins élevé que dans notre étude. Dans leur modèle, pour une cohorte de patients considérés non diabétiques, non-fumeurs et avec un bon niveau de cholestérol ou un bon IMC, le ratio coût-utilité incrémental des services du pharmacien est de 43 000 \$/AVAQ lorsqu'un horizon temporel à vie est considéré. Le différentiel d'AVAQ généré par ce scénario est de 0,11 en faveur de l'intervention du pharmacien pour une différence d'environ 4 500 \$. Ces résultats tiennent toutefois compte d'un meilleur contrôle de la pression artérielle chez les patients suivis par les pharmaciens pour les cinq premières années seulement. Le nombre d'AVAQ gagné supérieur à celui de notre modélisation pourrait être expliqué par le fait que ce modèle valorisait également l'impact sur l'insuffisance cardiaque. En ce qui concerne les coûts incrémentaux, notre modélisation suggère uniquement une différence de coûts de 268 \$ au terme de 20 ans. L'intervention du pharmacien était plus coûteuse de 364 \$ pour les six premiers mois, puis 106 \$ pour le reste de l'horizon temporel. L'intervention du pharmacien est moins coûteuse dans notre modélisation. Aussi, tel qu'observé dans notre simulation, l'intervention pharmaceutique est moins efficiente lorsque des horizons temporels plus courts sont considérés dans le modèle

américain. Pour des horizons temporels de 5 ans et de 10 ans, les ratios coût-utilité sont respectivement de 68 298 \$/AVAQ gagné et de 141 476 \$/AVAQ gagné.

3.2.1 Analyses de sensibilité

Comme le montre le diagramme de Tornado à la page 98, nos résultats sont particulièrement sensibles à au degré d'utilité choisie pour les patients atteints d'hypertension non contrôlée. On observe qu'une diminution de 20 % de l'utilité de cette population diminue de plus de 4 000 \$ le ratio coût-utilité. Ceci s'explique facilement par le fait qu'il s'agit de l'état dans lequel se maintiennent le plus de patients sur tout l'horizon temporel. Les probabilités calculées par l'algorithme de Framingham font en sorte qu'une très petite portion de la population souffre d'une complication chaque année. La majorité des patients demeurent donc dans leur état de santé initial tout au long de la modélisation. Notre modélisation est très conservatrice en octroyant exactement la même utilité aux patients ayant une pression contrôlée et une pression non contrôlée. Il apparaît intuitif de considérer que l'hypertension, en tant que maladie peu symptomatique, ne devrait pas avoir d'impact significatif sur la qualité de vie d'un patient, sans considérer l'impact de la prise chronique d'une médication. Toutefois, on pourrait également estimer que, suivant l'administration d'un questionnaire standardisé de préférence, l'individu moyen favoriserait un état de santé dans lequel son hypertension serait contrôlée. De plus, la consommation de médicaments associée à l'hypertension peut également réduire la qualité de vie du patient. En privilégiant une utilité identique pour les patients contrôlés et non contrôlés, le ratio de notre scénario de base pourrait être surestimé puisqu'il ne valorise pas de gain de qualité de vie associé à une pression contrôlée. Un autre paramètre ayant un impact très important sur le ratio coût-utilité constitue le coût des médicaments antihypertenseurs. Une diminution de 20 % du coût de traitement quotidien estimé se traduit en une diminution de plus

de 50 % du RCUI. Considérant que les coûts de l'intervention du pharmacien sont seulement engagés durant les deux premières années de cette modélisation, il devient évident que les coûts supplémentaires observés dans cette modélisation sont principalement attribuables au coût additionnel du troisième antihypertenseur considéré chez les patients recevant l'intervention pharmaceutique. On en déduit également que, pour favoriser l'efficacité de l'intervention du pharmacien, il est souhaitable de rechercher simultanément à réduire le coût des antihypertenseurs ou encore à favoriser la prescription de ceux qui sont les moins dispendieux. Il convient de rappeler que notre sélection des antihypertenseurs visant à déterminer le coût moyen d'une journée de traitement était basée sur une sélection arbitraire d'un agent de chaque classe thérapeutique. En absence de données sur les parts de marché respectives de chaque antihypertenseur, il était impossible de calculer un coût moyen pondéré. Enfin, il demeure important de considérer que les bénéfices cliniques ainsi que les économies réalisées par l'intervention du pharmacien sont vraisemblablement vus à long terme, ce qui demande au système de santé de faire preuve de patience avant de pouvoir récupérer son investissement. En effet, la réduction de l'horizon temporel de notre modélisation sur une période de cinq ans ou de dix ans suggère des ratios coût-utilité beaucoup moins efficaces. Il apparaît ainsi important qu'un mécanisme de suivi minimal soit mis en place pour s'assurer que les patients demeurent contrôlés à long terme afin de préserver l'effet sur la réduction des complications cardiovasculaires.

3.2.2 Limites

En absence de données individuelles de patients, notre étude est limitée par le fait qu'elle calcule la différence de risque entre les deux populations en se basant sur l'algorithme de Framingham et en définissant les cohortes contrôlées et non contrôlées comme ayant une pression artérielle de 120 mmHg et 140 mmHg, respectivement. L'algorithme de Framingham, comme tous les autres modèles, n'est pas considéré comme un outil permettant de prédire avec précision le risque d'un patient. Il permet surtout d'estimer le besoin et l'intensité avec laquelle un patient devrait être traité. Les probabilités déterminées par le modèle sont basées sur un ensemble de facteurs prédictifs, lesquels ne sont pas exhaustifs. À cet effet, le modèle omet notamment de considérer les antécédents cardiovasculaires du patient ainsi que le niveau d'activité physique du patient. Le modèle ne prédit pas le risque de subir d'autres complications de l'hypertension artérielle comme l'insuffisance rénale chronique, la démence et l'insuffisance cardiaque.

Il convient également de mentionner qu'un état de santé « post-événement cardiovasculaire » ne représente pas une maladie réelle et sert de d'état intermédiaire pour considérer qu'un individu a dorénavant un risque augmenté de subir des événements subséquents. Les patients se retrouvant dans cet état de santé n'avaient pas un risque de mortalité générale augmenté par rapport aux patients sans antécédent. Ceci représente un choix de modélisation qui pourrait être sujet à débat. Toutefois, leur risque de mortalité cardiovasculaire était indirectement augmenté par les récurrences des complications cardiovasculaires qu'ils pouvaient subir. Aucune limite quant au nombre maximal de complications vasculaires permises pour un patient avant de mourir n'a été établie. Un patient subissant un troisième AVC avait la même probabilité d'en mourir qu'à son premier. Il s'agit notamment d'une des difficultés inhérentes aux modélisations de Markov qui sont dites « sans mémoire ».

Nous aurions pu effectuer une analyse de sensibilité probabiliste permettant de faire varier simultanément l'ensemble des paramètres d'intérêts pour tenir compte de l'incertitude sur la valeur de chacun d'entre eux. Toutefois, nous notons que les ratios coût-utilité incrémental se situent presque tous sous 10 000 \$/AVAQ. On peut ainsi raisonnablement croire que si nous avions produit une courbe d'acceptabilité suivant une analyse probabiliste, près de 100 % des scénarios auraient été inférieurs 50 000 \$/AVAQ gagné s'approcherait de 100 %.

Cette étude comporte également comme limite conceptuelle que la proportion de patients contrôlés est supposée comme stable tout au long de l'horizon temporel, indépendamment de l'intervention étudiée. Il aurait été plus conservateur que le taux contrôle irait en diminuant.

Enfin, cette étude comporte une limite structurelle au niveau de la transition des patients. Pour les deux premiers cycles du modèle, les patients reçoivent l'intervention du pharmacien. Durant la première année, ils sont tous considérés comme non contrôlés. Durant la deuxième année, l'efficacité de l'intervention du pharmacien est appliquée et ils sont alors répartis selon les taux de contrôle. Durant ces deux années, les patients ne peuvent subir de complication cardiovasculaire. Cette limite structurelle a probablement pour effet de sous-estimer l'efficience de l'efficacité du pharmacien puisqu'elle calcule seulement les coûts de l'intervention du pharmacien sans valoriser un différentiel au niveau des événements cardiovasculaires.

3.2.3. Forces de l'étude

Notre modèle a l'avantage d'avoir fait l'objet d'analyses de sensibilité sur plusieurs paramètres ainsi que d'analyses de scénario qui modifient la structure du modèle. Nos analyses de sensibilité ne font que faiblement varier les résultats de notre scénario de base, ce qui indique que le modèle est assez robuste. Les analyses de scénario ont toutes tendance à améliorer le ratio

coût-utilité, avec une dominance qui s'établit notamment lorsque les deux groupes modélisés reçoivent la même quantité de médicament. De plus, il s'agit de la première analyse coût-utilité basé sur des coûts québécois qui évaluant l'efficacité d'une intervention pharmaceutique sur l'hypertension en se basant sur un modèle de Markov.

3.2.4 Perspectives

L'évaluation économique dans une perspective sociétale n'a pas été conduite, ce qui aurait pu améliorer le ratio coût-efficacité de l'intervention. Un AVC ou un IM peut entraîner des limitations importantes dans la vie d'un individu qui peuvent se traduire en pertes de productivité pour le patient ou encore en perte de qualité de vie pour des aidants naturels. Ce modèle économique était renseigné par une étude randomisée contrôlée conduite dans un contexte albertain. Idéalement, une étude en contexte québécois respectant le cadre de la loi actuelle permettrait de mieux cerner les bénéfices réellement observés dans notre contexte. De plus, des études poursuivies sur une plus longue période permettraient potentiellement de mesurer l'impact de l'intervention pharmaceutique sur des issues cliniques brutes comme la survenue d'AVC, d'IM et sur la mortalité. La disponibilité des données sur le risque relatif de subir ces événements permettrait d'informer plus précisément le modèle et éviterait d'utiliser la pression artérielle comme marqueur intermédiaire. Dans un contexte de vie réelle, il serait théoriquement possible de conduire ce genre d'analyse si les interventions pharmaceutiques étaient colligées au Dossier Santé Québec. Lorsque les chercheurs auront accès à cette information, il sera possible de croiser les données sur les interventions pharmaceutiques avec les données d'hospitalisation de la RAMQ. Enfin, des études documentant les pratiques de

facturation des médecins québécois, tant pour les suivis annuels des patients hypertendus que pour la prise en charge aiguë d'AVC et d'IM permettrait d'utiliser de meilleurs estimés pour les modélisations. Toutefois, à la lumière des données disponibles, à un ratio estimé nettement inférieur à 50 000 \$/AVAQ, ce modèle pourrait servir d'argumentaire rigoureux supportant une potentielle décision de l'État d'augmenter la rémunération des services pharmaceutiques.

Conclusion

Ce projet de recherche a permis de construire un modèle économique démontrant que l'ajout des services du pharmacien pour l'ajustement du traitement antihypertenseur par rapport aux soins de pratique courante constitue une stratégie efficiente en considérant un seuil à 50 000 \$/AVAQ.

Bibliographie

1. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003;361(9369):1629-41. Epub 2003/05/16.
2. Mayo Clinic. Blood pressure chart: What your reading means. : 2018 [cité le 29 mai 2018]. Disponible : <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-pressure/in-depth/blood-pressure/art-20050982>
3. American Heart Association. What are the Symptoms of High Blood Pressure? : Heart.org; 2017 [cité le 8 avril 2018]. Disponible : http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HighBloodPressure/UnderstandSymptomsRisks/What-are-the-Symptoms-of-High-Blood-Pressure_UCM_301871_Article.jsp
4. Organisation mondiale de la Santé. Panorama mondial de l'hypertension Genève : OMS; 2013 [modifié le 2013]. Disponible : http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85334/WHO_DCO_WHD_2013.2_fre.pdf;jsessionid=D95B7EEBB0446AB32D98B5952EDD5A03?sequence=1
5. Institut de Cardiologie de Montréal. Maladies cardiovasculaires : Syndrome coronarien aigu : 2018 [cité le 04 mai 2018]. Disponible : <https://www.icm-mhi.org/fr/soins-et-services/maladies-cardiovasculaires/syndrome-coronarien-aigu-sca>
6. Padwal RS, Bienek A, McAlister FA, Campbell NR. Epidemiology of Hypertension in Canada: An Update. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):687-94. Epub 2015/12/30.
7. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ*. 2001;322(7291):912-6. Epub 2001/04/17.
8. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959-68.
9. Payne RA. Cardiovascular risk. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(3):396-410. Epub 2012/02/22.
10. Kolber MR, Scrimshaw C. Family history of cardiovascular disease. *Can Fam Physician*. 2014;60(11):1016. Epub 2014/11/14.

11. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34(1):29-34. Epub 1974/07/01.
12. Keys A, Fidanza F. Serum cholesterol and relative body weight of coronary patients in different populations. *Circulation.* 1960;22:1091-106. Epub 1960/12/01.
13. Kenchiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(5):305-13. Epub 2002/08/02.
14. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, McBrien K, Zarnke KB, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol.* 2016;32(5):569-88. Epub 2016/04/28.
15. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments : Nouvelle liste en vigueur le 15 février 2017 Québec : RAMQ; 2017 ; [662]. Disponible : http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/2017/liste_med_cor2_2017_02_15_fr.pdf
16. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335(8692):765-74. Epub 1990/03/31.
17. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA.* 1991;265(24):3255-64. Epub 1991/06/26.
18. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekbom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet.* 1991;338(8778):1281-5. Epub 1991/11/23.
19. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ.* 1992;304(6824):405-12. Epub 1992/02/15.
20. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350(9080):757-64. Epub 1997/09/23.

21. 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. Epub 2002/12/20.
22. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Calcium-channel blockade and cardiovascular prognosis: recent evidence from clinical outcome trials. *Am J Hypertens*. 2002;15(7 Pt 2):85s-93s. Epub 2002/07/18.
23. 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. Epub 2005/08/04.
24. Lachaine J, Petrella RJ, Merikle E, Ali F. Choices, persistence and adherence to antihypertensive agents: evidence from RAMQ data. *Can J Cardiol*. 2008;24(4):269-73. Epub 2008/04/11.
25. Lebeau JP, Cadwallader JS, Aubin-Auger I, Mercier A, Pasquet T, Rusch E, et al. The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review. *BMC Fam Pract*. 2014;15:130. Epub 2014/07/06.
26. Josiah Willock R, Miller JB, Mohyi M, Abuzaanona A, Muminovic M, Levy PD. Therapeutic Inertia and Treatment Intensification. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(1):4. Epub 2018/01/31.
27. Huebschmann AG, Mizrahi T, Soenksen A, Beaty BL, Denberg TD. Reducing clinical inertia in hypertension treatment: a pragmatic randomized controlled trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(5):322-9. Epub 2012/04/27.
28. Régie de l'assurance maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2008-2009. Dans : stratégie Ddlg, rédacteur. Québec2008-2009.
29. Statistique Canada. Tableau 17-10-0005-01 Estimations de la population au 1er juillet, par âge et sexe DOI: <https://doi.org/10.25318/1710000501-fra> ; ; .
30. Ordre des pharmaciens du Québec. Application de la Loi 41 Québec : OPQ; 2015 [cité le 12 avril 2018]. Disponible : <https://www.opq.org/fr-CA/etudiants-et-residents/application-de-la-loi-41/>
31. Projet de loi numéro 28 : Loi modification la Loi sur les services de santé et les services sociaux et modifiant diverses dispositions législatives, (2015).

32. Régie de L'Assurance Maladie du Québec. Admissibilité à l'assurance médicaments Québec : RAMQ; 2018 [cité le 12 avril 2018]. Disponible : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/citoyens/assurance-medicaments/Pages/admissibilite.aspx>
33. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes: Oxford university press; 2015.
34. Garcao JA, Cabrita J. Evaluation of a pharmaceutical care program for hypertensive patients in rural Portugal. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2002;42(6):858-64. Epub 2002/12/17.
35. Vivian EM. Improving blood pressure control in a pharmacist-managed hypertension clinic. *Pharmacotherapy*. 2002;22(12):1533-40. Epub 2002/12/24.
36. Erhun WO, Agbani EO, Bolaji EE. Positive benefits of a pharmacist-managed hypertension clinic in Nigeria. *Public Health*. 2005;119(9):792-8. Epub 2005/07/02.
37. Chabot I, Moisan J, Gregoire JP, Milot A. Pharmacist intervention program for control of hypertension. *Ann Pharmacother*. 2003;37(9):1186-93. Epub 2003/08/19.
38. Zillich AJ, Sutherland JM, Kumbera PA, Carter BL. Hypertension outcomes through blood pressure monitoring and evaluation by pharmacists (HOME study). *J Gen Intern Med*. 2005;20(12):1091-6. Epub 2006/01/21.
39. Green BB, Cook AJ, Ralston JD, Fishman PA, Catz SL, Carlson J, et al. Effectiveness of home blood pressure monitoring, Web communication, and pharmacist care on hypertension control: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(24):2857-67. Epub 2008/06/26.
40. Radio-Canada. La pharmacie 3.0, le futur est à nos portes. Québec : Radio-Canada; 2015 [cité le 15 avril 2018]. Disponible : <https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/744614/pharmacie-personnes-agees-appareils-electroniques>
41. Planas LG, Crosby KM, Mitchell KD, Farmer KC. Evaluation of a hypertension medication therapy management program in patients with diabetes. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2009;49(2):164-70. Epub 2009/03/18.
42. Amariles P, Sabater-Hernandez D, Garcia-Jimenez E, Rodriguez-Chamorro MA, Prats-Mas R, Marin-Magan F, et al. Effectiveness of Dader Method for pharmaceutical care on control of blood pressure and total cholesterol in outpatients with cardiovascular disease or cardiovascular risk: EMDADER-CV randomized controlled trial. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(4):311-23. Epub 2012/05/03.

43. Fikri-Benbrahim N, Faus MJ, Martinez-Martinez F, Alsina DG, Sabater-Hernandez D. Effect of a pharmacist intervention in Spanish community pharmacies on blood pressure control in hypertensive patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(15):1311-8. Epub 2012/07/24.
44. Fikri-Benbrahim N, Faus MJ, Martinez-Martinez F, Sabater-Hernandez D. Impact of a community pharmacists' hypertension-care service on medication adherence. The AFenPA study. *Res Social Adm Pharm*. 2013;9(6):797-805. Epub 2013/02/09.
45. Stewart K, George J, Mc Namara KP, Jackson SL, Peterson GM, Bereznicki LR, et al. A multifaceted pharmacist intervention to improve antihypertensive adherence: a cluster-randomized, controlled trial (HAPPY trial). *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(5):527-34. Epub 2014/06/20.
46. Cooney D, Moon H, Liu Y, Miller RT, Perzynski A, Watts B, et al. A pharmacist based intervention to improve the care of patients with CKD: a pragmatic, randomized, controlled trial. *BMC Nephrol*. 2015;16:56. Epub 2015/04/17.
47. Tsuyuki RT, Houle SK, Charrois TL, Kolber MR, Rosenthal MM, Lewanczuk R, et al. Randomized Trial of the Effect of Pharmacist Prescribing on Improving Blood Pressure in the Community: The Alberta Clinical Trial in Optimizing Hypertension (RxACTION). *Circulation*. 2015;132(2):93-100. Epub 2015/06/13.
48. Tsuyuki RT, Al Hamarneh YN, Jones CA, Hemmelgarn BR. The Effectiveness of Pharmacist Interventions on Cardiovascular Risk: The Multicenter Randomized Controlled RxEACH Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(24):2846-54. Epub 2016/04/09.
49. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM, United Kingdom Prospective Diabetes Study G. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(6):671-9. Epub 2001/11/29.
50. Santschi V, Chiolero A, Colosimo AL, Platt RW, Taffe P, Burnier M, et al. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(2):e000718. Epub 2014/04/12.
51. Borenstein M, Higgins JP, Hedges LV, Rothstein HR. Basics of meta-analysis: I(2) is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2017;8(1):5-18. Epub 2017/01/07.
52. Song F, Khan KS, Dinnes J, Sutton AJ. Asymmetric funnel plots and publication bias in meta-analyses of diagnostic accuracy. *Int J Epidemiol*. 2002;31(1):88-95.

53. Greer N, Bolduc J, Geurkink E, Koeller E, Rector T, Olson K, et al. VA Evidence-based Synthesis Program Reports. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2015.
54. Clark C, Smith L, Glynn L, Cloutier L, Clark O, Taylor R, et al. Lb02.01: Changes in Blood Pressure in Patients with Hypertension Receiving Usual Care in Randomised Controlled Trials. Findings from a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hypertens*. 2015;33 Suppl 1:e85. Epub 2015/06/24.
55. Okamoto MP, Nakahiro RK. Pharmacoeconomic evaluation of a pharmacist-managed hypertension clinic. *Pharmacotherapy*. 2001;21(11):1337-44. Epub 2001/11/21.
56. Fishman PA, Cook AJ, Anderson ML, Ralston JD, Catz SL, Carrell D, et al. Improving BP control through electronic communications: an economic evaluation. *Am J Manag Care*. 2013;19(9):709-16. Epub 2013/12/07.
57. Polgreen LA, Han J, Carter BL, Ardery GP, Coffey CS, Chrischilles EA, et al. Cost-Effectiveness of a Physician-Pharmacist Collaboration Intervention to Improve Blood Pressure Control. *Hypertension*. 2015;66(6):1145-51. Epub 2015/11/04.
58. Shireman TI, Svarstad BL. Cost-effectiveness of Wisconsin TEAM model for improving adherence and hypertension control in black patients. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2016;56(4):389-96. Epub 2016/05/18.
59. Chapman RH, Kowal SL, Cherry SB, Ferrufino CP, Roberts CS, Chen L. The modeled lifetime cost-effectiveness of published adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering medications. *Value Health*. 2010;13(6):685-94. Epub 2010/09/10.
60. Obreli-Neto PR, Marusic S, Guidoni CM, Baldoni Ade O, Renovato RD, Pilger D, et al. Economic evaluation of a pharmaceutical care program for elderly diabetic and hypertensive patients in primary health care: a 36-month randomized controlled clinical trial. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(1):66-75. Epub 2015/01/07.
61. Kulchaitanaroaj P, Brooks JM, Chaiyakunapruk N, Goedken AM, Chrischilles EA, Carter BL. Cost-utility analysis of physician-pharmacist collaborative intervention for treating hypertension compared with usual care. *J Hypertens*. 2017;35(1):178-87. Epub 2016/09/30.
62. Carter BL, Coffey CS, Ardery G, Uribe L, Ecklund D, James P, et al. Cluster-randomized trial of a physician/pharmacist collaborative model to improve blood pressure control. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(3):235-43. Epub 2015/03/26.

63. Labrie Y, Frappier J. L'industrie de la pharmacie communautaire au Québec : Un modèle à renouveler - Enjeux, visions des acteurs et pistes de solution. 7 septembre 2016.
64. Ordre des pharmaciens du Québec. Standards de pratique. Québec : Ordre des pharmaciens du Québec, professionnels Dds; 2016.
65. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Lignes directrices de l'évaluation économique des technologies de la santé au Canada Ottawa, Canada : ACMTS; 2018 [cité le 4 mai 2018]. Disponible : <https://www.cadth.ca/fr/a-propos-de-acmts/comment-nous-procedons/lignes-directrices-en-matiere-de-methodologie/lignes-directrices-de-evaluation-economique>
66. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006;26(4):410-20. Epub 2006/07/21.
67. Charrois TL, McAlister FA, Cooney D, Lewanczuk R, Kolber MR, Campbell NR, et al. Improving hypertension management through pharmacist prescribing; the rural alberta clinical trial in optimizing hypertension (Rural RxACTION): trial design and methods. *Implementation Science*. 2011;6(1):94.
68. Alberta College of Pharmacists. Guide to Receiving Additional Prescribing Authorization (2nd Edition, January 2013) : [cité le 29 avril 2018]. Disponible : <https://pharmacists.ab.ca>
69. McLean DL, McAlister FA, Johnson JA, King KM, Makowsky MJ, Jones CA, et al. A randomized trial of the effect of community pharmacist and nurse care on improving blood pressure management in patients with diabetes mellitus: study of cardiovascular risk intervention by pharmacists-hypertension (SCRIP-HTN). *Arch Intern Med*. 2008;168(21):2355-61. Epub 2008/11/26.
70. Carter BL, Vander Weg MW, Parker CP, Goedken CC, Richardson KK, Rosenthal GE. Sustained Blood Pressure Control Following Discontinuation of a Pharmacist Intervention for Veterans. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(9):701-8. Epub 2015/06/03.
71. Sundstrom J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):184-91. Epub 2014/12/23.

72. Brunstrom M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(1):28-36. Epub 2017/11/14.
73. Krumholz HM, Chen YT, Wang Y, Vaccarino V, Radford MJ, Horwitz RI. Predictors of readmission among elderly survivors of admission with heart failure. *Am Heart J.* 2000;139(1 Pt 1):72-7. Epub 2000/01/05.
74. Marra C, Johnston K, Santschi V, Tsuyuki RT. Cost-effectiveness of pharmacist care for managing hypertension in Canada. *CPJ.* 2017;150(3):184-97. Epub 2017/05/17.
75. Ying A, Arima H, Czernichow S, Woodward M, Huxley R, Turnbull F, et al. Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2015;385(9971):867-74. Epub 2014/12/04.
76. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet.* 2014;383(9921):999-1008. Epub 2013/10/03.
77. Payne R. Excel worksheet for calculating cardiovascular risk : 2010 [cité le 4 avril 2018]. Disponible : <http://cvrisk.mvm.ed.ac.uk/calculator/excelcalc.htm>
78. Statistique Canada. Niveaux de cholestérol chez les adultes, 2012 à 2013 : 2015 ; . Disponible : <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2014001/article/14122-fra.htm>
79. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(1):3-6. Epub 2006/12/29.
80. Turgeon RD, Banh HL, Korownyk C. Is diabetes a coronary artery disease equivalent? *Can Fam Physician.* 2013;59(12):1306. Epub 2013/12/18.
81. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care.* 2005;28(12):2901-7. Epub 2005/11/25.
82. Hajar R. Diabetes as "Coronary Artery Disease Risk Equivalent": A Historical Perspective. *Heart Views.* 2017;18(1):34-7. Epub 2017/06/07.
83. Bulughapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2009;26(2):142-8. Epub 2009/02/25.

84. Institut de la Statistique du Québec. Table de mortalité abrégée selon le sexe, Québec, 2014-2016 Institut de la Statistique du Québec : Institut de la Statistique du Québec; 2018 [cité le 4 avril 2018]. Disponible : <http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/population-demographie/deces-mortalite/307.htm>
85. OCDE. Panorama de la santé 20152015.
86. Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des pharmaciens n° 260 Québec : RAMQ; 2017 [cité le 4 avril 2018]. Disponible : http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/manuels/260-pharmaciens/000_complet_pharm.pdf
87. Canadian Institute for Health Information. Patient Cost Estimator: Methodological Notes and Glossary. Ottawa, ON : 2016 ; . Disponible : https://www.cihi.ca/en/pce_methodology_notes_en.pdf
88. Régie de l'assurance maladie du Québec. Manuel des médecins spécialistes – Rémunération à l'acte Québec : RAMQ; 2018 ; . Disponible : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medecins-specialistes/manuels/Pages/facturation.aspx>
89. Brennan VK, Colosia AD, Copley-Merriman C, Mauskopf J, Hass B, Palencia R. Incremental costs associated with myocardial infarction and stroke in patients with type 2 diabetes mellitus: an overview for economic modeling. *J Med Econ.* 2014;17(7):469-80. Epub 2014/04/30.
90. Cohen D, Manuel DG, Tugwell P, Sanmartin C, Ramsay T. Direct healthcare costs of acute myocardial infarction in Canada's elderly across the continuum of care. *The Journal of the Economics of Ageing.* 2014;3:44-9.
91. O'Reilly DJ, Health MUPfAoTi. Development of an Ontario Diabetes Economic Model (ODEM) and Application to a Multidisciplinary Primary Care Diabetes Management Program: Report: Program for Assessment of Technology in Health (PATH), St. Joseph's Healthcare, McMaster University; 2006.
92. Health Quality O. Application of the Ontario Diabetes Economic Model (ODEM) to Determine the Cost-effectiveness and Budget Impact of Selected Type 2 Diabetes Interventions in Ontario. *Ontario Health Technology Assessment Series.* 2009;9(25):1-21.

93. Brown S, Al Hamarneh YN, Tsuyuki RT, Nehme K, Sauriol L. Economic analysis of insulin initiation by pharmacists in a Canadian setting: The RxING study. *CPIJ*. 2016;149(3):130-7.
94. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;473-83.
95. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Med Care*. 2005;43(7):736-49. Epub 2005/06/23.
96. Matza LS, Stewart KD, Gandra SR, Delio PR, Fenster BE, Davies EW, et al. Acute and chronic impact of cardiovascular events on health state utilities. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:173.
97. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. The time trade-off method: Results from a general population study. *Health Econ*. 1996;5(2):141-54.
98. Egan BM, Li J, Wagner CS. Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) and Target Systolic Blood Pressure in Future Hypertension Guidelines. *Hypertension*. 2016;68(2):318-23. Epub 2016/06/30.
99. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1887-98.
100. Magid DJ, Olson KL, Billups SJ, Wagner NM, Lyons EE, Kroner BA. A pharmacist-led, American Heart Association Heart360 Web-enabled home blood pressure monitoring program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(2):157-63. Epub 2013/03/07.
101. Houle SK, Chuck AW, McAlister FA, Tsuyuki RT. Effect of a pharmacist-managed hypertension program on health system costs: an evaluation of the Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists-Hypertension (SCRIP-HTN). *Pharmacotherapy*. 2012;32(6):527-37. Epub 2012/05/04.

Annexe 1 : Études d'efficacité de l'intervention du pharmacien en hypertension

AUTEUR (S), ANNÉE	OBJECTIF	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS	LIMITES
<i>Garcao, J. A. et al. (2002). J Am Pharm Assoc (Wash (34)</i>	Évaluer la capacité du pharmacien communautaire à influencer positivement les résultats du traitement antihypertenseur à travers un programme de soins pharmaceutiques	Étude randomisée contrôlée dans un contexte communautaire privée au Portugal Suivi de 6 mois.	100 patients diagnostiqués d'intervention répartis équitablement entre les deux bras Âge : 63 – 66 ans Pression artérielle au départ : 150/85.	Intervention : Mesure mensuelle de la pression artérielle, mesures non pharmacologiques, biométrie, plans de soins non pharmacologiques, feuillets éducatifs, recommandations au médecin traitant (lettre ou verbal) Contrôle : conseil bref, revue de la médication, suivi pour effets indésirables. Mesure de la pression au début et à 6 mois.	Après 6 mois, la diminution, la proportion de patients non contrôlés a diminué de 77,4 % dans le groupe d'intervention (p < 0,001) contre 10,3 % (p = 0,48) dans le groupe témoin.	Les pharmaciens n'ajustaient pas la posologie des antihypertenseurs de façon autonome.

AUTEUR JOURNAL	(S), ANNÉE	OBJECTIF	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS	LIMITES
Vivian, E. M. (2002). <i>Pharmacotherapy</i> (35)	2002	Déterminer si les soins prodigués par un pharmacien dans une clinique de l'hypertension améliorent la santé comparativement aux soins primaires.	Essai à répartition aléatoire contrôlé. Suivi de 6 mois. Issue : adhérence, pression artérielle, satisfaction du patient.	56 patients atteints d'hypertension essentielle, 27 randomisé au groupe d'intervention et 29 au groupe témoin.	Intervention : Suivi mensuel avec un pharmacien clinique qui faisait les changements appropriés dans les médicaments prescrits, ajustait les doses et offrait des conseils. Contrôle : soins usuels.	À 6 mois, 81 % des patients dans le groupe d'intervention atteignaient leur pression artérielle contre 30 % dans le groupe témoin. Aucune différence significative dans la qualité de vie selon le questionnaire SF-36.	Les patients diabétiques atteignaient moins leur pression artérielle. Les pharmaciens pouvaient ajuster. Évaluation de la qualité de vie. Petite cohorte cela dit. Se produit dans un centre médical plutôt qu'en pharmacie communautaire.
Chabot, I et al. Ann (2003) <i>pharmacother</i> (37)	2003	Explore l'effet d'un programme d'intervention sur la pression artérielle et les facteurs qui l'influencent.	Étude quasi expérimentale	100 patients, 41 dans le groupe d'intervention. Patients hypertensifs enrôlés dans une étude 9 mois en pharmacie communautaire.	Un système d'aide à la décision électronique a été fourni à 4 pharmacies donnant des soins pharmaceutiques. Contrôle : Les 5 autres pharmacies prodiguaient les soins usuels, soit en l'absence du système d'aide à la décision.	Les patients du groupe d'intervention ont eu une réduction moyenne de la pression systolique plus élevée (-7,8 vs 0,05 p = 0,01) et une augmentation de la proportion de patients contrôlés. Les effets étaient surtout concentrés chez les patients ayant un revenu élevé.	Il s'agit d'une étude faite au québécois. L'intervention du pharmacien ne reflète pas l'élément d'intérêt pour notre modélisation et l'étude est d'un devis méthodologique qui ne permet pas de conclure formellement à une supériorité des soins du pharmacien par rapport aux soins standards.

AUTEUR JOURNAL	(S), ANNÉE	OBJECTIF	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS	LIMITES
Erhun, W. O., et al. (2005), <i>Public Health</i> (36)	2005	Mesurer l'effet d'un protocole d'intervention par le pharmacien sur l'hypertension artérielle chez des patients en pharmacie communautaire	Étude de cohorte randomisée Suivi : 1 an (2002–2003)	51 Nigériens atteints d'hypertension non compliquée gérée amlodipine 5 mg + hydrochlorothiazide 50 mg) ou méthylodopa suivie en soins primaires. Âge moyen : 60 ans.	Intervention : conseil sur les médicaments, perte de poids, activité physique, hypertension et comorbidités. Pharmacien « ajuste le traitement ». Contrôle : cohorte historique suivie par un médecin dans un contexte similaire	Le nombre de patients non contrôlé est passé de 92 % à 36 % environ 10 jours après l'enrôlement. À 6 mois, les patients étaient non contrôlés dans 5,9 % des visites.	Validité externe limitée vu le contexte nigérien. L'ajustement est décrit de façon imprécise et semble plutôt être un ajustement des posologies sans modification de la dose quotidienne. Pas d'information fiable sur la valeur comparative par rapport aux soins usuels.

AUTEUR JOURNAL	(S), ANNÉE	OBJECTIF	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS	LIMITES
Zillich, A. J., et al. (2005). <i>J Gen Intern Med</i> (38)	2005	Évaluer l'efficacité des soins de suivi de la pression à domicile par un pharmacien communautaire.	Essai à répartition aléatoire (Home Study) 12 pharmacies communautaires. Répartition aléatoire entre une intervention à haute intensité et une à faible intensité.	125 patients avec hypertension non contrôlés, dont 64 dans le groupe de haute intervention.	Haute intensité : 3 visites en personne avec un pharmacien. Patients prennent leur pression. Le pharmacien éduqué, vérifie la méthode de mesure, évalue l'usage des médicaments. Faible intensité : Les pharmaciens mesurent la pression et avisent de voir un médecin lorsque celle-ci est élevée. Résultats envoyés aux médecins.	La différence de pression artérielle entre les deux interventions était de 4,5/3,2 mm Hg en faveur de l'intervention à haute intensité (p=.012/p = 0,03)	La différence de pression systolique n'était pas statistiquement significative entre les groupes. Les patients du groupe de haute intensité avaient des machines automatisées pour que le pharmacien mesure la pression moyenne sur la semaine. Difficile d'identifier l'élément d'intervention qui fait la différence.

AUTEUR JOURNAL	(S), ANNÉE	OBJECTIF	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS	LIMITES
Green, B. B., et coll. (2008). Jama(39)	2008	Déterminer si un nouveau modèle de soins utilisant le web, un suivi à domicile de la pression artérielle ainsi qu'« assistance du pharmacien améliore le contrôle de la pression.	Essai à répartition aléatoire contrôlé. Suivi de juin 2005 à décembre 2007 (2 ans et demi).	Patients âgés de 25 à 75 ans avec une hypertension non contrôlée et ayant accès à l'Internet.	Intervention : mesure à domicile de la pression artérielle, accès aux sites web et soins pharmaceutiques délivrés par un pharmacien par communication web. Contrôle 1 : soins usuels Contrôle deux : mesure à domicile de la pression et accès au site web.	Après 12 mois, les patients ayant accès au site web seulement, sans les soins du pharmacien ne se sont pas statistiquement démarqués des soins usuels (p=0,21). Davantage de patients étaient contrôlés sous l'intervention du pharmacien (56 % vs 31 %, p = <0,001).	Les patients recevant les soins du pharmacien avaient également une plus grande diminution de leur pression artérielle. Pour les patients ayant une pression de 160 ou plus au départ, le risque relatif d'être contrôlé était de 3,32 par rapport aux soins usuels. Il n'y a pas de service du genre au Québec, à l'exception de la plateforme Pharmacie 3.0.

<i>AUTEUR</i>	<i>(S)</i>	<i>ANNÉE</i>	<i>OBJECTIF</i>	<i>DEVIS</i>	<i>POPULATION</i>	<i>ALTERNATIVES</i>	<i>RÉSULTATS</i>	<i>LIMITES</i>
<i>Planas, L. G., et al.</i> <i>(2009</i> <i>J Am Pharm Assoc</i> <i>(41)</i>		2009	Évaluer à 9 mois l'effet d'un service basé en pharmacie communautaire de gestion du traitement médicamenteux sur les patients ayant du diabète et de l'hypertension.	Essai à répartition aléatoire contrôlé, suivi de novembre 2005 à juillet 2007 dans la ville de Tulsa. Étude de sous-groupe d'un devis plus grand ciblant initialement les patients diabétiques en général.	52 patients atteints de diabète et d'hypertension. Patients éligibles si ayant une pression de 130/80 ou plus. Âge moyen : 65.	Intervention : Visite mensuelle du pharmacien dans lesquelles il mesure la pression artérielle, éduque et contacte par la suite le médecin avec des recommandations au sujet des problèmes médicamenteux identifiés. Contrôle : Pression mesurée aux mois 3, 6 et 9 et patient informé de la valeur.	Proportion de patients contrôlés a augmenté de 16 % à 48 % dans le groupe d'intervention contre une diminution de 20 % à 6,67 % dans le groupe de soins usuels.	Réduction moyenne de 17,32 mm Hg dans le groupe d'intervention contre 2,73 mm Hg dans le groupe usuel (P=0,003). L'adhésion a légèrement augmenté dans le groupe d'intervention. Le pharmacien n'ajuste pas le traitement.

AUTEUR JOURNAL	(S), ANNÉE	OBJECTIF	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS	LIMITES
<i>Amariles P. et coll. (2012), J Manag Care Pharm (42)</i>	2012	Évaluer la méthode Dader de soins pharmaceutiques sur l'atteinte des cibles thérapeutiques pour la pression artérielle, le cholestérol total ainsi que l'atteinte des deux objectifs combinés chez des patients à risque cardiovasculaires modéré ou élevé.	Essai à répartition aléatoire contrôlé, intervention en pharmacie communautaire	Patients âgés de 25 à 74 ans en pharmacie communautaire ayant une prescription pour au moins un médicament indiqué pour un facteur de risque cardiovasculaire. Suivis pour 8 mois. 714 patients, 356 dans le groupe d'intervention.	Intervention : soins pharmaceutiques donnés par des pharmaciens spécialement formés. L'histoire médicale et pharmaceutique était évaluée par les pharmaciens. Ceux-ci prodiguaient des conseils aux patients en fonction de leur risque et les revoyait au moins 5 fois à des intervalles spécifiques. : Contrôle : soins de distribution habituels avec un conseil.	Après 8 mois, davantage de patients étaient contrôlés dans le groupe d'intervention (52,5 % vs 43 %, p =0,017).	Les patients ne recevaient pas l'intervention d'intérêt soit l'ajustement de la dose du traitement antihypertenseur. La méthode Dader est une approche systématique développée par un groupe de Recherche de l'Université de Grenade.
<i>Fikri-Benbrahim, N., et al. (2012), Am J Health Syst Pharm (43)</i>	2012	Mesurer l'effet de l'intervention d'un pharmacien basée sur un protocole sur des patients hypertendus servis en pharmacie communautaire.	Quasi expérimental Contrôlé 13 pharmacies communautaires Espagne	Patients hypertendus de plus 18 recevant des traitements antihypertensif. 176 patients, 87 recevant l'intervention.	Intervention : Éducation des patients, suivis de la pression à domicile et référence à un médecin à l'aide d'un rapport personnalisé. Contrôle : Soins usuels.	Diminution de la pression de 6,8 mm Hg et de 2,1 mm Hg dans le groupe d'intervention. Différence ajustée de 5, 72, 6 mm Hg (p = 0,013). Rapport de cote de 1 —, 15 = 5,24 en faveur du groupe d'intervention (p=0,020).	Les patients ne reçoivent pas une intervention qui est celle d'intérêt au Québec, soit l'ajustement de la dose de traitement.

AUTEUR JOURNAL	(S), ANNÉE	OBJECTIF	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS	LIMITES
Fikri-Benbrahim, N., et al. (2013). Res Social Adm Pharm (44)	2013	Déterminer l'effet d'une intervention sur l'adhésion à le traitement antihypertenseur dans un contexte de pharmacie communautaire	Étude non randomisée, non contrôlée en pharmacie communautaire. Suivi de 6 mois. 13 pharmacies communautaires.	176 patients, dont 87 dans le groupe d'intervention. Patients sur antihypertenseurs.	Intervention : éducation spécifique sur l'adhésion aux médicaments et sur l'hypertension. Les patients recevaient en plus un appareil de mesure de la pression à domicile. Contrôle : soins usuels	Le rapport de cote du groupe d'intervention pour l'adhésion était plus élevé de 4,07 (1,04-15,95).	Le pharmacien semble aider à l'augmentation de l'adhésion, mais nous ne savons pas si ce changement est cliniquement significatif et persistant. Augmenter l'adhésion de 85 % à 95 % est-il nécessaire ? Cela se traduit-il en amélioration de la pression artérielle ?

AUTEUR JOURNAL	(S), ANNÉE	OBJECTIF	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS	LIMITES
Magid, D. J., et coll. (2013). <i>Circ Cardiovasc Qual Outcomes</i> (100)	2013	Déterminer si une gestion de la pression à domicile utilisant la plateforme web Heart360 permet au pharmacien d'améliorer le contrôle de la pression usuelle par rapport aux soins standards.	Essai à répartition aléatoire contrôlé conduit dans 10 cliniques Kaiser Permanente Colorado. Plateforme web de support à l'intervention.	348 patients, dont 175 dans le groupe de patients recevant un suivi à distance de la pression artérielle. Les patients du groupe d'intervention avaient une pression légèrement plus élevée au départ.	Intervention : En plus des soins usuels, ces patients recevaient un suivi à distance de la pression artérielle, recevaient une machine de pression à domicile qui envoyait directement sur la plateforme web les résultats de la pression. Les pharmaciens pouvaient ajuster ou changé le régime antihypertenseur. Contrôle : soins usuels avec ajout de matériel éducatif écrit sur la pression artérielle, la diète et l'activité physique. Le médecin du patient était avisé que la pression avait une pression élevée.	À 6 mois, la proportion de patients ayant une pression contrôlée était de 54,1 % contre 35,4 % pour les patients du groupe témoin. La différence entre les groupes était statistiquement significative (p< 0,001).	Les pharmaciens diminuaient également davantage la pression artérielle en moyenne les patients du suivi à distance avaient plus de courriel, plus de contacts téléphoniques et une intensification du traitement. Les pharmaciens peuvent ajuster la médication, mais ils ne travaillent pas en pharmacie et bénéficient d'un logiciel de suivi à distance.

AUTEUR JOURNAL	(S), ANNÉE	OBJECTIF	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS	LIMITES
Stewart, K., et al. (2014). <i>J Clin Pharm Ther</i> (45)	2014	Évaluer l'impact d'un pharmacien communautaire sur l'adhérence aux traitements antihypertenseurs pour améliorer le contrôle de la pression artérielle.	Essai à répartition aléatoire en grappe, ouvert, prospectif, contrôlé. Répartition aléatoire au niveau de la pharmacie.	Adultes avec hypertension ayant un traitement antihypertenseur dans les 6 derniers mois. Patients avec pauvre adhérence identifiés de façon préférentielle à l'aide d'un logiciel.	Intervention : Mesure de la pression artérielle, entraînement sur la mesure à domicile de la pression artérielle, entrevue motivationnelle, revue du traitement, renouvellements. Contrôle : Mesure de la pression artérielle aux premiers mois et mois 6. Soins usuels pour le reste de la période.	Après 6 mois, la proportion de patients non adhérents au départ et devenus adhérents était plus élevée dans le groupe d'intervention plus élevée de 22,6 % (p= 0,007). La diminution de la pression était plus élevée dans le groupe d'intervention (10 mm Hg vs 4,6 mm Hg, p = 0,05).	Prémisse de l'étude : La moitié des patients cessent le traitement à l'intérieur de 12 mois. L'étude ne vérifie pas l'amélioration de la persistance. L'intervention améliore l'adhésion et le contrôle de la pression.

<i>AUTEUR</i>	<i>(S),</i>	<i>ANNÉE</i>	<i>OBJECTIF</i>	<i>DEVIS</i>	<i>POPULATION</i>	<i>ALTERNATIVES</i>	<i>RÉSULTATS</i>	<i>LIMITES</i>
<i>Cooney D. et al</i> <i>(2015) BMC Nephrol.</i> (46)		2015	Évaluer l'effet d'un programme d'amélioration de la qualité des soins basée sur l'intervention de pharmaciens. Paramètre principal : Contrôle de la pression artérielle.	Étude pragmatique, randomisée contrôlée Suivi de 1 an.	Patients atteints de maladie rénale chronique modérée recevant les soins d'un pharmacien dans une clinique externe. 1070 patients recevant l'intervention contre 1129 dans le groupe témoin.	Intervention : discussion téléphonique avec le pharmacien, collaboration pharmacien-médecin, éducation du patient et registre de maladie rénale chronique. Contrôle : soins usuels.	Pour les patients ayant une mauvaise pression artérielle au début de l'étude, aucune différence significative n'a été obtenue entre les deux bras au terme de l'étude dans la proportion de patients contrôlés (42,0 % vs 41,2 %), les patients du groupe d'intervention recevaient davantage de médicaments cela dit.	Bon devis. Bonne taille de population. Ne concerne pas l'intervention d'intérêt pour notre question économique. Chez les patients atteints de maladie rénale chronique, une intervention additive du pharmacien n'apporte potentiellement pas de bénéfice sur la pression.

AUTEUR JOURNAL	(S), ANNÉE	OBJECTIF	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS	LIMITES
Tsuyuki, R. T., et al. (2015) <i>J Am Coll Cardiol</i> (48)	2016	Évaluer l'efficacité d'un service basé en pharmacie communautaire de détection de patients à haut risque et d'intervention chez ces patients.	Essai Rx EACH (Alberta <i>Vascular Risk Reduction community pharmacy project</i>). Essai à répartition aléatoire contrôlé. Issue principale est le risque cardiovasculaire à 3 mois.	56 pharmacies communautaires. 723 patients. Âge : 62 ans, 58 % hommes, 27 % fumeurs.	Intervention : Revue du traitement et évaluation du risque cardiovasculaire et éducation. Prescription de médicaments et de tests de laboratoire. Visites aux 3 mois. Contrôle : soins usuels, sans intervention spécifique.	Le groupe d'intervention a obtenu une réduction supplémentaire de 21 % (p < 0,001) de son risque cardiovasculaire. Le C-LDL avait une réduction additionnelle de 0,2 mmol/L, la pression de 9,37 mm Hg et l'HbA1c de 0,92 % et la cessation tabagique de 20,2 %.	Évaluation du risque en utilisant le score le plus élevé entre les scores de risque Framingham, International ou UKPDS. Étude intéressante s'apparentant aux interventions pouvant être faites par le pharmacien au Québec, mais intervention multifactorielle ne permet pas de cibler l'ajustement du traitement antihypertenseur.

AUTEUR JOURNAL	(S), ANNÉE	OBJECTIF	DEVIS	POPULATION	ALTERNATIVES	RÉSULTATS	LIMITES
Tsuyuki, R. T., et al. (2015). <i>Circulation</i> (47)	2015	Évaluer l'impact de la prescription des pharmaciens sur la pression artérielle dans une communauté.	Essai à répartition aléatoire contrôlé de patients ayant une pression élevée. Patients enrôlés dans 23 communautés en Alberta.	23 communautés de pratique (pharmacies communautaires, hôpitaux, équipe de soins primaires) 248 patients, 64 ans, 49 % hommes avec une pression au départ en moyenne de 150/84.	Intervention : Évaluation de la pression et du risque cardiovasculaire, éducation, prescription d'Antihypertenseurs, suivis de laboratoires, visites mensuelles pour 6 mois. Contrôle : carte de suivi de l'hypertension, éducation et soins usuels.	À 6 mois, 58 % des patients du groupe d'intervention étaient contrôlés contre 37 % dans le groupe de contrôle. Réduction de la TA : 18,3/1,2 contre 11,8/1,9 pour le groupe témoin (p=0,006). Le rapport de cote d'être contrôlé était de 2,32 (1,17-4,15) pour le groupe d'intervention.	Les auteurs concluent que les décideurs politiques devraient considérer la possibilité de prescrire pour les pharmaciens. Étude se déroulant principalement en pharmacie communautaire, les pharmaciens peuvent ajuster le traitement et prescrire des laboratoires. La possibilité de prescrire pourrait surestimer les résultats.

À noter, l'essai clinique de Carter B.L. nous indique qu'après une intervention de 6 mois, les patients contrôlés peuvent cesser de recevoir les soins du pharmacien et ils demeurent contrôlés. (70) (62)

Annexe 2 : Études coût-efficacité des soins pharmaceutiques en hypertension

AUTEUR (S), ANNÉE JOURNAL	OBJECTIFS	Devis	INTERVENTION	STRUCTURE et INTRANTS	RÉSULTATS	LIMITES ET COMMENTAIRES
Fishman P.A. et al. <i>Am J Manag Care</i> (56)	2013 Analyser l'efficacité d'outils électroniques de suivis à distance pour améliorer la pression artérielle. Coût par proportion de patients contrôlés. Coût par proportion de diminution de la pression.	Modélisation économique.	Suivi de la pression mesurée à domicile et soins par pharmacien via le web.	Données cliniques provenant du <i>Electronic Communications and Gome Blood Pressure Monitoring to Improve Blood Pressure Control (e-BP) trial</i> . (56 % de patients contrôlés contre 31 % dans le groupe de contrôle). Extrapolations sur l'espérance de vie dérivée d'une cohorte de patients de 50 ans et plus dérivée de la littérature.	Une amélioration de 1 % du nombre de patients contrôlés coûte 16,65 \$ (IC 95 % 15,37 – 17,94) relativement au suivi de la pression à domicile seulement. Chaque réduction de 1 mmHg atteinte avec le programme de <i>e-BP</i> coûte 65,29 \$ de plus. L'espérance de vie a été augmentée à un coût de 1850 \$ par année de vie sauvée pour les hommes.	Résultats intéressants, mais pas de pondération pour les QALY et difficile d'évaluer quel est le coût adéquat à payer pour une diminution de 1 mmHg. Coûts additifs non basés sur la réalité, mais sur les coûts engagés dans l'Essai clinique, lesquels sont principalement les coûts de formation des pharmaciens.

<i>AUTEUR (S), ANNÉE</i> <i>JOURNAL</i>	<i>OBJECTIFS</i>	<i>Devis</i>	<i>INTERVENTION</i>	<i>STRUCTURE et</i> <i>INTRANTS</i>	<i>RÉSULTATS</i>	<i>LIMITES</i> <i>ET</i> <i>COMMENTAIRES</i>
Okamoto, M.P., <i>Pharmacotherapy</i> (55)	2001 Mesure l'impact clinique, et économique associé à une clinique de gestion de l'hypertension menée par un pharmacien comparativement à une clinique menée par un médecin.	Essai à répartition aléatoire contrôlé prospectif intégrant une évaluation économique	350 patients avec hypertension essentielle modérée dans une organisation de « <i>managed care</i> ». Les changements faits par les pharmaciens devaient être confirmés par les médecins. Les médecins ne pouvaient pas faire de changement à moins que cela soit jugé dangereux pour le patient.	Pas d'intrants modélisés. Étude économique à même l'essai à répartition aléatoire. Le pharmacien détermine le régime antihypertensif à la clinique d'hypertension. Patients de 61 ans, 190 lb, TA de 144/88 mmHg au départ.	Coûts totaux par patient similaire. Coût par millimètre de mercure diminué pour le pharmacien est de 27 \$ pour 93 \$ pour le médecin. Le ratio incrémental coût-efficacité est de 1,18 \$/mmHg et de 2,51 \$/mmHg pour la TAS et TAD respectivement. Données de qualité de vie similaire mesurée à l'aide du SF-36.	L'intervention du pharmacien ne permet pas de produire des économies. Aucune différence statistique n'est démontrée entre les deux groupes. Cela dit, le ratio de la différence des coûts sur la différence en millimètre de mercure diminué ne dépasse pas 3 \$/mmHg. L'absence de seuil d'efficience par rapport à ce genre de mesure permet difficilement de l'apprécier.

<i>AUTEUR (S), ANNÉE</i>	<i>OBJECTIFS</i>	<i>Devis</i>	<i>INTERVENTION</i>	<i>STRUCTURE et RÉSULTATS</i>	<i>LIMITES ET COMMENTAIRES</i>	
<i>JOURNAL</i>				<i>INTRANTS</i>		
<i>Polgreen, L.A., Hypertension (57)</i>	2015 Examiner l'efficacité de l'intervention implémentée dans l'essai clinique à l'intervention CAPTION	Étude de coût-efficacité par mesure directe des coûts associés à l'intervention durant l'étude	Revue du dossier médical par un pharmacien, discussion sur style de vie avec le patient, suivi téléphonique après deux semaines, entrevues en personne aux deux mois pendant 9 mois. Plan de soins et recommandations aux médecins faites. Médecin conservait autonomie de décision.	Salaire pharmacien (56 \$), salaire médecin (88 \$), coûts des médicaments Perspective sociétale Horizon temporel de l'étude clinique	Coûts totaux : supérieurs pour les pharmaciens, mais non statistiquement significatifs. Davantage de changements de médicaments dans le groupe d'intervention. Pas de différence dans le nombre de médicaments. RCEI : 33,27 \$ pour diminuer de 1 mmHg supplémentaire la TAS et 70 \$ pour la TAD. 22,55 \$ pour augmenter la proportion de patients contrôlés de 1 %.	Cette étude s'intéressait particulièrement à des patients avec de faibles statuts socio-économiques. 23 % avaient un revenu familial de moins de 10 000 \$. La moitié était diabétique. L'étude clinique d'intérêt était en milieu communautaire et ne permettait pas au pharmacien l'ajustement du traitement médicamenteux.

<i>AUTEUR (S), ANNÉE</i> <i>JOURNAL</i>	<i>OBJECTIFS</i>	<i>Devis</i>	<i>INTERVENTION</i>	<i>STRUCTURE</i> <i>et</i> <i>INTRANTS</i>	<i>RÉSULTATS</i>	<i>LIMITES</i> <i>ET</i> <i>COMMENTAIRES</i>
<i>Shireman, T.I.,</i> <i>Am Pharm Asso</i> (58)c	2016 Évaluer l'efficacité de l'intervention de l'essai TEAM pour les patients noirs hypertensifs en pharmacie communautaire	Quantification directe des coûts engagés durant un essai clinique de 6 mois, suivi de 28 pharmacies communautaire du Wisconsin incluant 576 patients noirs.	Les pharmaciens et les assistants en pharmacie utilisaient des outils à améliorer l'adhésion et la rétraction aux patients et aux médecins comparativement à des groupes recevant de l'information seulement.	Coûts d'entraînement du groupe d'intervention, <i>microcosting</i> en pharmacie communautaire. Temps pharmacien et assistant technique mesuré. Changement de la pression mesurée.	Coût incrémental par mmHg diminué de 22,2 \$ et 66 \$ pour la TAS et TAD respectivement. Les coûts en médicament étaient plus élevés dans le groupe d'intervention.	Cette étude s'intéressait uniquement à une population noire, pour laquelle l'adhésion serait plus difficile. Ne concerne pas notre intervention d'intérêt et ne constitue pas une modélisation.
<i>Houle, S.K. et coll.</i> <i>Pharmacotherapy</i> (101)	2012 Quantifier les économies potentielles d'un service pharmacie communautaire de gestion de l'hypertension	Évaluation économique au long d'un essai clinique et modèle économique sur 1 an	Patients diabétiques et avec hypertension recevant les soins d'un pharmacien.	-5,6 mmHg sur 6 mois. Considération des infarctus, des AVC, de l'insuffisance cardiaque et des coûts associés à ces hospitalisations. Coûts par événement dérivés de données administratives.	Coûts annuels sauvés estimés : 265 \$ par patient si le programme dure 1 an avec des suivis annuels. 221 \$ par patient si le programme est cessé après 6 mois (pression remonte). Coûts du pharmacien : 90 \$/6 mois ou 150/année. Économie nette annuelle : 131 \$.	

1 **Annexe 3 : Études coût-utilité des soins pharmaceutiques en hypertension**

*AUTEUR (S), ANNÉE OBJECTIF
JOURNAL*

INTERVENTION

STRUCTURE et INTRANTS RÉSULTATS

*LIMITES ET
COMMENTAIRES*

<p>Chapman, R. H., Value Health (59) États-Unis</p>	2010	<p>Comparer l'efficacité de différentes interventions qui ont démontré améliorée l'adhésion aux antihypertenseurs aux anticholestérol</p>	Modélisation	<p>Interventions retenues à partir d'une revue de littérature :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gestion en pharmacie - Rappels téléphoniques - Conseils téléphoniques - Rappels par courriel - Combinaison de rappels, matériel éducatif et autosuivi par le patient. 	<p>Caractéristiques des patients basés sur l'essai clinique <i>Anglo-Scandinavian Caridac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOTT-LLA)</i>. L'efficacité et les coûts de l'adhésion ont été estimés par une simulation de Monte Carlo basé sur une distribution de résultats déjà publiés. Les bénéfices de l'adhésion sont capturés dans la première année et l'adhésion diminue ç chaque année.</p>	<p>Âge moyen de la mort similaire dans toutes les études, nombre d'évènements cardiovasculaires varient. Rapport coût-utilité incrémental des interventions combinées est de 4 984 \$ par QALY gagné. Le suivi conjoint pharmacien-infirmier est de 6 538 \$ US.</p>	<p>Structure du modèle insuffisamment décrit. Pas de table de ventilation des problèmes de transition, des coûts associés à l'intervention ainsi que des valeurs d'utilité de chaque état de santé. Manque de transparence du modèle.</p>
---	------	---	--------------	---	---	--	---

<i>AUTEUR (S), ANNÉE</i>	<i>OBJECTIF</i>	<i>INTERVENTION</i>	<i>STRUCTURE et INTRANTS</i>	<i>RÉSULTATS</i>	<i>LIMITES ET COMMENTAIRES</i>	
<i>Obreli-Neto, P.R., J Manag Care Spec Pharm (60) Brésil</i>	2015 Évaluer le ratio de coût par QALY des soins pharmaceutiques dans la gestion du diabète et de l'hypertension chez les aînés dans un système de santé publique	Mesure des coûts directs dans l'essai clinique	Le groupe d'intervention reçoit des suivis basés sur un protocole ainsi que des activités d'éducation en groupe en plus des soins du groupe témoin. Fréquence des visites aux 6 mois. Étude de 36 mois. Groupe témoin voit le médecin et l'infirmière aux 3 mois. Distribution des médicaments sans service pharmaceutique.	Nombre de visites avec le généraliste, avec le spécialiste, avec l'infirmière, avec le pharmacien et nombre de consultations L'urgence. Nombre de médicaments par patients. Efficacité dérivée de l'étude en termes de proportion de patients atteignant l'objectif thérapeutique. Utilité AVC : 0,5 Utilité MI : 0,88 Utilité angine : 0,947 Bonne santé : 1	Aucune différence statistiquement significative observée dans les coûts entre les deux groupes. Le ratio de coût/QALY incremental est de 53,50 \$.	Incertitude sur le niveau de modélisation. La méthodologie décrit qu'une valorisation d'issue clinique ultime pour la cécité et l'amputation, mais les résultats de ses issues selon l'étude clinique n'est pas décrite. S'agit-il d'une extrapolation ? Quel est le modèle ?

<i>AUTEUR (S), ANNÉE JOURNAL</i>	<i>OBJECTIF</i>	<i>INTERVENTION</i>	<i>STRUCTURE et INTRANTS</i>	<i>RÉSULTATS</i>	<i>LIMITES ET COMMENTAIRES</i>	
<i>Kulchaitanaroaj, P, J Hypertension (61). États-Unis</i>	2017 Évaluer les coûts et est issues cliniques à long terme attribuable à une collaboration entre pharmaciens-médecins comparativement aux soins uniques des médecins.	Modèle de Markov, cycles de 6 mois visant à prédire les syndromes coronariens aigus, les AVC et l'insuffisance cardiaque. Perspective à vie.	Pharmaciens travaillant dans les mêmes bureaux médicaux que des médecins et ayant une expérience conjointe de plusieurs années. Les pharmaciens effectuaient des recommandations aux médecins et conseillaient les patients. Les patients recevant les soins pharmaceutiques recevaient plus de médicaments ou avaient des doses plus élevées.	Données des études cliniques de Carter et coll. Cohortes de patients de 30-74 ans suivis pendant 6 mois. Évaluation considère 6 cohortes de départ différentes avec des caractéristiques différentes. Détérioration de l'effet de l'intervention à partir de l'an 3, cessation à l'an 5. Transitions informées par Framingham score, coûts provenant de l'essai clinique lui-même. Coût des complications provenant de littérature ou de documents Medicaid.	Coûts incrémentaux à vie de 26 000 \$ par QALY. 0,14 QALY gagnés à vie. Bénéfices plus importants pour les patients à haut risque. 48 % des scénarios suggèrent un ratio sous 50 k par QALY en analyse de sensibilité.	Très grande transparence sur la source des données cliniques, des coûts et des utilités. Extrapolation de l'efficacité de l'intervention bien détaillée.

<i>AUTEUR (S), ANNÉE</i>	<i>OBJECTIF</i>	<i>INTERVENTION</i>	<i>STRUCTURE et INTRANTS</i>	<i>RÉSULTATS</i>	<i>LIMITES ET COMMENTAIRES</i>	
<i>Marra, C. et col. (74) Can Pharm J Canada</i>	2017 Évaluer l'impact économique de l'intervention d'un pharmacien incluant l'éducation, la consultation et/ou la prescription sur l'hypertension artérielle	Modélisation à l'aide d'un modèle de Markov à 5 états de santé définis par l'antécédent cardiovasculaire ou rénal. Cohorte avec un risque spécifique au départ, modulé dans la cohorte recevant l'intervention. Horizon de 30 ans. Actualisation à 5 %. Perspective tiers payeur	basé sur l'étude RxAction de Tsuyuki et al. Les pharmaciens voyaient le pharmacien mensuellement pour une évaluation du risque cardiovasculaire, de l'éducation, ainsi que pour la prescription d'antihypertenseurs ou de valeurs de laboratoire, pendant 6 mois.	Inférence de la pression sur le risque cardiovasculaire : BPL Treatment Trialists. Coûts des événements cardiovasculaires : littérature. Utilité : Sullivan et coll. Données cliniques : essai clinique RxAction	-0,21 événement cardiovasculaire, +0,3 année de vie +0,3 QALY -6 365 \$ Intervention dominante. Équations de Framingham en analyse de sensibilité 28 \$ K/QALY	Bonne étude canadienne transparente basée sur un essai à répartition aléatoire contrôlé en pharmacie communautaire. Modélisation des états de santé ne permet pas de distinguer les événements cardiovasculaires en termes de survenue.

1
2

Annexe 4 : Désignation des caractéristiques de la population

timeperiod	age	male	cigarettes	smoker	family_hx	diabetes	lvh	simd	systolic_bp	total_chol	hdl_chol
Homme non fumeur											
10	65	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	66	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	67	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	68	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	69	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	70	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	71	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	72	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	73	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	74	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	75	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	76	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	77	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	78	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	79	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	80	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	81	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	82	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	83	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	84	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1
10	85	1	0	0	0	0	0	20	140	5	1

Tableau de détermination des paramètres de la population pour lesquelles le risque absolu de subir un AVC ou un IM est calculé par l'algorithme de Framingham.

Annexe 5 : Probabilité annuelle de subir un évènement

CHD	MI	STROKE	CVD	CHD_DEA	CVD_DEA	BNF	ASSIGN
2,08%	1,03%	0,40%	3,07%	0,61%	0,79%	2,57%	2,28%
2,15%	1,07%	0,43%	3,19%	0,64%	0,86%	2,68%	2,41%
2,23%	1,11%	0,45%	3,32%	0,68%	0,94%	2,78%	2,55%
2,30%	1,15%	0,48%	3,44%	0,72%	1,03%	2,89%	2,69%
2,38%	1,19%	0,50%	3,57%	0,77%	1,12%	3,01%	2,85%
2,45%	1,23%	0,53%	3,70%	0,81%	1,21%	3,12%	3,01%
2,53%	1,27%	0,56%	3,83%	0,85%	1,32%	3,24%	3,19%
2,60%	1,31%	0,59%	3,96%	0,90%	1,43%	3,35%	3,37%
2,68%	1,36%	0,62%	4,09%	0,94%	1,54%	3,48%	3,57%
2,76%	1,40%	0,65%	4,22%	0,99%	1,67%	3,60%	3,77%
2,84%	1,44%	0,68%	4,36%	1,03%	1,80%	3,73%	3,99%
2,91%	1,48%	0,71%	4,49%	1,08%	1,94%	3,85%	4,22%
2,99%	1,52%	0,75%	4,62%	1,13%	2,08%	3,99%	4,46%
3,07%	1,56%	0,78%	4,76%	1,18%	2,23%	4,12%	4,71%
3,15%	1,61%	0,82%	4,90%	1,23%	2,39%	4,26%	4,98%
3,23%	1,65%	0,86%	5,03%	1,28%	2,56%	4,40%	5,27%
3,30%	1,69%	0,90%	5,17%	1,33%	2,74%	4,54%	5,57%
3,38%	1,73%	0,94%	5,31%	1,38%	2,92%	4,69%	5,88%
3,46%	1,77%	0,98%	5,45%	1,43%	3,11%	4,84%	6,22%
3,54%	1,82%	1,03%	5,58%	1,48%	3,31%	4,99%	6,57%
3,62%	1,86%	1,07%	5,72%	1,53%	3,51%	5,15%	6,94%

Tableau indiquant la probabilité de subir un AVC ou un IM selon l'âge pour une population ayant les caractéristiques désignées au tableau de l'annexe 4