



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS  
D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE ESSENTIELLE**

**ACTUALISATION 2005**

**Argumentaire**

**Juillet 2005**

**SERVICE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES**

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de la HAS est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en Juillet 2005.

**Haute Autorité de santé (HAS)**

Service communication

2, avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex – Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© 2005. Haute Autorité de santé (HAS)

## SOMMAIRE

<b>MÉTHODE DE TRAVAIL</b> .....	<b>5</b>
<b>I. MÉTHODE GÉNÉRALE DE RÉALISATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE</b> .....	<b>5</b>
<b>II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE</b> .....	<b>6</b>
II.1. Sources d'informations.....	6
II.2. Stratégie de recherche.....	6
<b>ARGUMENTAIRE</b> .....	<b>8</b>
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>II. ÉPIDÉMIOLOGIE</b> .....	<b>8</b>
II.1. Enquêtes de pratique et données épidémiologiques en France.....	9
<b>III. DÉFINITION - CLASSIFICATION</b> .....	<b>11</b>
III.1. Définition de l'HTA : intérêt de définir une valeur seuil.....	11
<b>IV. MESURE DE LA PA</b> .....	<b>13</b>
IV.1. Mesure de la pression artérielle en consultation médicale.....	13
IV.2. Mesure de la PA hors cabinet médical : automesure tensionnelle.....	17
IV.3. Utilisation de la mesure ambulatoire sur 24 heures (MAPA).....	20
<b>V. ÉVALUATION INITIALE DU PATIENT HYPERTENDU</b> .....	<b>24</b>
V.1. Impact des antécédents familiaux d'événements cardio-vasculaires sur le pronostic du patient hypertendu.....	28
V.2. Rôle particulier du tabagisme.....	28
V.3. Marqueurs de risque non traditionnels : généralités.....	29
V.4. Recherche d'un retentissement sur les organes cibles.....	39
V.5. Estimation du risque cardio-vasculaire individuel.....	41
V.6. Évaluation initiale : rechercher une HTA secondaire.....	42
<b>VI. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE</b> .....	<b>44</b>
VI.1. Traitement de l'HTA : généralités.....	44
VI.2. Objectifs thérapeutiques.....	45
VI.3. Moyens thérapeutiques.....	47
VI.4. HTA du sujet âgé et HTA systolique isolée : données de la littérature.....	57
VI.5. HTA, AVC et démence.....	67
VI.6. Patient coronarien.....	69
VI.7. Patient diabétique.....	71
VI.8. Patient insuffisant rénal non diabétique.....	76
<b>VII. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE</b> .....	<b>81</b>
VII.1. Classes pharmacologiques.....	81
VII.2. Quand débiter un traitement antihypertenseur ? (Cf. figure algorithme en annexe de l'argumentaire).....	81
VII.3. Quel est l'objectif tensionnel ?.....	81
VII.4. Quelle stratégie médicamenteuse ?.....	82
<b>VIII. AUTRES ASPECTS THÉRAPEUTIQUES</b> .....	<b>84</b>
VIII.1. Aspirine chez l'hypertendu.....	84
VIII.2. Statine chez l'hypertendu.....	85
VIII.3. Effets des traitements antihypertenseurs sur l'incidence du diabète.....	87
<b>IX. SUIVI DU PATIENT HYPERTENDU</b> .....	<b>90</b>
IX.1. Observance du traitement antihypertenseur.....	90
IX.2. Fréquence des visites de suivi.....	90
IX.3. HTA résistante.....	91
IX.4. Recours au médecin spécialisé ou à l'équipe spécialisée dans la prise en charge des cas difficiles de patients hypertendus.....	92
<b>X. PERSPECTIVES</b> .....	<b>93</b>
X.1. Mesure de la PA.....	93
X.2. Évaluation du patient hypertendu.....	93
X.3. Développer l'information et l'éducation du patient.....	93
X.4. Mesures de santé publique.....	93

<b>GLOSSAIRE .....</b>	<b>94</b>
<b>FIGURE ET ALGORITHME.....</b>	<b>96</b>
<b>ANNEXE I. <i>MINI-MENTAL STATE EXAMINATION</i> (MMSE) D'APRÈS FOLSTEIN, 1975 (342) VERSION GRECO D'APRÈS DEROUESNE, 1999 (343)*.....</b>	<b>99</b>
<b>ANNEXE II. SYNDROME MÉTABOLIQUE DÉFINI PAR AU MOINS 3 FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE (NCEP-ATP III) ADAPTÉ DE NCEP, 2001(344).....</b>	<b>100</b>
<b>ANNEXE III. TABLE DE COMPOSITION DES ALIMENTS : ALIMENTS RICHES EN SODIUM.....</b>	<b>101</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>102</b>

## MÉTHODE DE TRAVAIL

---

### I. MÉTHODE GÉNÉRALE DE RÉALISATION DES RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'Anaes. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture.

Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'HAS a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'HAS, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'HAS a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques et/ou économiques si besoin. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont été explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) ont été recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés. Les recherches initiales ont été mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'Anaes (voir tableau). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

### **Grade des recommandations.**

<b>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)</b>	<b>Grade des recommandations</b>
--	----------------------------------

<b>Niveau 1</b> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A  Preuve scientifique établie
<b>Niveau 2</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte	B  Présomption scientifique
<b>Niveau 3</b> Études cas-témoins	C
<b>Niveau 4</b> Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas	Faible niveau de preuve

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

## **II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE**

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

Bases de données bibliographiques automatisées :

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

Autres sources :

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne) ;
- *National guideline clearinghouse* (État-Unis) ;
- HTA Database (*International network of agencies for health technology assessment - INAHTA*) ;
- sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes) ;
- Internet : moteurs de recherche.

### **II.2. Stratégie de recherche**

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thesaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

### Stratégie de recherche documentaire

Type d'étude/Sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
<b>Recommandations</b>		1999-2004	
Étape 1	<i>Hypertension OU Major Hypertension</i>		
ET			
Étape 2	<i>Guideline* OU Practice guideline OU Health planning guideline OU Recommendation [titre] OU Consensus development conference OU Consensus development conference, NIH OU Consensus conference [titre] OU Consensus statement [titre]</i>		600
<b>Méta-analyses, revues de littérature</b>		1999-2004	
Étape 1			
ET			
Étape 3	<i>Meta analysis OU Review literature OU Literature review OU Systematic review</i>		328
<b>Essais contrôlés randomisés</b>		1999-2004	
Étape 1			
ET			
Étape 4	<i>Randomized controlled trial* OU Double-blind method OU Double blind procedure OU Random allocation OU Randomization</i>		1 500
<b>Nombre total de références obtenues</b>			3 128
<b>Nombre total d'articles analysés</b>			834
<b>Nombre d'articles cités</b>			344

## ARGUMENTAIRE

---

### I. INTRODUCTION

Depuis 2000, date de la dernière mise à jour des recommandations pour la pratique clinique (RPC) de l'Anaes sur le thème de l'HTA « Prise en Charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle » (1), de nombreuses publications médicales ont apporté des données nouvelles ou des informations complémentaires qui justifient l'actualisation de ces recommandations.

Ces publications sont notamment :

- des études précisant la place de la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) ou de l'automesure tensionnelle ;
- des études observationnelles concernant l'évolution du risque d'HTA en fonction de l'âge et l'identification de nouveaux facteurs de risque cardiovasculaire ;
- des études précisant les effets de l'HTA sur le plan cérébral (démence et déclin cognitif) ;
- des essais (pharmacologiques ou non pharmacologiques) dans le domaine de l'HTA essentielle [(LIFE (2), ALLHAT (3), ANBP2 (4)], de la prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (AVC) [(PROGRESS (5), SCOPE (6)], de la prise en charge des coronariens hypertendus [(EUROPA, (7), INVEST (8)] ou de la prise en charge des patients à haut risque cardiovasculaire [VALUE (9)] et des patients diabétiques [RENAAL, (10), IDNT (11), IRMA-2 (12), DIABHYCAR (13)] ;
- des recommandations internationales : américaines JNC VII (14), anglaises BHS-IV (15), canadiennes (49), australiennes (16) ou élaborées par des sociétés savantes européennes (17).

L'ensemble de ces données a conduit à une réflexion et une analyse de la littérature récente afin de mettre à jour les recommandations de l'Anaes.

### II. ÉPIDÉMIOLOGIE

De nouvelles études ont confirmé ce qui avait déjà été évoqué dans les précédentes RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA en 2000 : il existe une relation continue entre le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire à partir de 115/75 mmHg. Mais les dernières données épidémiologiques (jusqu'à l'âge de 89 ans) ne permettent pas de déterminer avec précision une valeur seuil pour définir l'hypertension artérielle (18,19).

La pression artérielle systolique (PAS) est le composant de la pression artérielle qui prédit le mieux le risque cardiovasculaire, en particulier chez le sujet de plus de 60 ans (20). Cependant, certaines études suggèrent que, chez le sujet de plus de 60 ans, la pression pulsée [définie par la différence entre pression artérielle systolique et pression artérielle diastolique (PAS – PAD)] est également un paramètre associé au risque cardio-vasculaire (20,21). De même, la pression artérielle diastolique (PAD) serait associée au risque cardiovasculaire ainsi qu'au risque de démence chez l'hypertendu de moins de 60 ans (22).

En prévention primaire, cette relation continue entre le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire s'observe donc même chez les sujets normotendus : ainsi le risque de présenter un événement cardiovasculaire est dépendant du niveau de pression artérielle.



Au sein de la cohorte de Framingham, par rapport aux sujets ayant une pression artérielle optimale (< 120/80 mmHg), le risque relatif de développer un événement cardiovasculaire, chez les patients ayant une pression artérielle normale haute (130-139/85-89 mmHg) était de 2,5 (95 % IC : 1,6 à 4,1) chez les femmes et 1,6 (95 % IC : 1,1 à 2,2) chez les hommes ; les chiffres correspondant pour les patients ayant une pression artérielle normale (120-129/80-84 mmHg) étaient de 1,5 (95 % IC : 0,9 à 2,5) chez les femmes et 1,3 (1,0-1,9) chez les hommes (23).

La prévalence de l'HTA chez l'adulte augmente avec l'âge, le sexe et avec la corpulence du sujet ; cependant, pour un même âge et une même corpulence, cette prévalence est différente selon les pays : par exemple chez des sujets de 35 à 64 ans, elle est de 27,8 % aux États-Unis, 55,3 % en Allemagne, 37,7 % en Italie, 46,8 % en Espagne (24).

En Grande-Bretagne on a calculé que le non-contrôle de la PA chez les patients hypertendus était responsable chaque année de 62 000 décès (25). Par ailleurs, le suivi à long terme (23 ans) d'une cohorte de patients hypertendus traités a révélé que chez ces patients il existait un sur-risque de décès cardiovasculaire de + 60 % (notamment par infarctus) par rapport aux sujets normotendus ; cependant, la pression artérielle moyenne obtenue au cours du suivi dans cette cohorte n'était pas optimale (149/89 mmHg à 10 ans et 145/89 mmHg à 15 ans) (26).

La réduction relative des événements cardiovasculaires associée à la diminution des chiffres tensionnels est dépendante de la pression artérielle initiale, mais la réduction absolue de ce risque dépend du risque cardiovasculaire initial du patient. Le problème de l'estimation du risque cardiovasculaire est abordé dans un chapitre ultérieur.

## **II.1. Enquêtes de pratique et données épidémiologiques en France**

### **II.1.1. Prévalence de l'HTA et évaluation du risque cardiovasculaire**

Pour évaluer la prévalence de l'HTA en France, on dispose essentiellement d'études concernant des patients suivis en médecine générale ou des patients vus dans le cadre de la médecine du travail. Les chiffres de prévalence de l'HTA sont un peu différents selon le type d'étude considérée. Les données épidémiologiques françaises concernant la prévalence de l'HTA restent assez parcellaires.

Selon le Haut Comité de santé publique (HCSP), l'HTA touche environ 7 millions de patients et génère la prescription de médicaments antihypertenseurs pour un coût équivalent à 4 milliards d'euros par an. Une consultation sur 5 serait en rapport avec la prise en charge de l'HTA en médecine ambulatoire (27).

Selon une étude portant sur un échantillon de 5 000 adultes de 15 ans et plus, la prévalence de l'HTA traitée est de 24 % chez les sujets de 35 ans et plus (28).

Depuis la publication des RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA en 2000, des études réalisées en France suggèrent que la prévalence de l'HTA serait plutôt en augmentation, qu'elle serait associée à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire et que le contrôle tensionnel serait souvent insuffisant, surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire (patients diabétiques hypertendus par exemple).

Les données du Groupe technique national de définition des objectifs de santé publique (GTNDO) (29) indiquent que les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès en France (281,3 pour 100 000 habitants en 1999). L'un des facteurs de risque majeur de ces maladies cardiovasculaires reste l'HTA.

Dans l'**étude MONICA** (30) portant sur des échantillons représentatifs de la population générale (environ 1 200 sujets par échantillon), l'HTA est présente chez 21 % des hommes et 19 % des femmes (1995-1997) : soit 8,4 % entre 40 et 49 ans, 20,4 % entre 50 et 59 ans, 35,3 % entre 60 et 70 ans et 40-50 % après 70 ans (31).

Dans une étude effectuée en milieu professionnel, la prévalence de l'HTA était plus élevée chez les hommes que chez les femmes (16.1 % des 17 359 hommes étudiés *versus* 9,4 % des 12 267 femmes étudiées) (IHPAF) (32).

## II.1.2. Enquêtes de pratique : contrôle tensionnel et risque cardiovasculaire associé

Lorsque l'on divise la population des hypertendus en quartiles, en fonction du risque cardiovasculaire, 85 % des patients appartenant au quartile le plus élevé, c'est-à-dire ayant le risque cardiovasculaire le plus important, ont une pression artérielle non contrôlée et la moitié d'entre eux sont en monothérapie (**étude PRATIK**) (33).

Dans 2 études (34,35), dont l'**étude ESPOIR** (35) qui portait sur 2 596 patients hypertendus, le contrôle tensionnel était d'autant plus faible que le nombre de facteurs de risque était élevé.

Ainsi, dans ces 2 études, seulement 33 à 40 % des patients avaient une pression artérielle contrôlée et ce pourcentage était encore plus bas chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire ou un diabète.

Les données de l'**étude PRATIK** ont montré que les associations thérapeutiques étaient utilisées chez 34 % des patients hypertendus n'ayant pas d'autres facteurs de risque, 43,5 % de ceux ayant 1 ou 2 facteurs de risque et 55,8 % chez ceux ayant 3 ou plus facteurs de risque, une atteinte des organes cibles ou un diabète (34).

Dans l'**étude PREHSI** (36), la plupart des 11 436 patients ayant une HTA systolique isolée étaient pris en charge de manière appropriée sur le plan tensionnel, notamment lorsqu'ils étaient à risque cardiovasculaire faible. Cependant, un quart des patients à haut risque cardiovasculaire (diabète, 3 facteurs de risque cardiovasculaire ou une atteinte des organes cibles) n'étaient pas traités.

Dans une étude réalisée sur un échantillon représentatif de 235 médecins généralistes, le contrôle tensionnel de leurs 12 351 patients a été évalué. Parmi les sujets hypertendus, 41 % n'étaient pas traités, et seulement 24 % des patients traités étaient équilibrés sous traitement (37).

Dans l'**étude PHENOMEN** (38), une enquête nationale sur un échantillon représentatif de 8 177 médecins généralistes a été menée pour évaluer le risque cardiovasculaire des patients hypertendus.

Au total, 16 358 hypertendus ont été évalués. Selon cette étude, environ 60 % des patients avaient une dyslipidémie, 19 % un tabagisme, 16 % un diabète et seulement 17 % d'entre eux avaient une pression artérielle contrôlée. Par ailleurs, plus de 50 % des patients ont été classés en risque cardiovasculaire élevé ou très élevé.

Dans les **études PHARE 1 et 2**, un contrôle tensionnel satisfaisant a été retrouvé chez 24 % des patients hypertendus en 1994, puis chez 31,5 % des patients en 1999. Par ailleurs, le contrôle tensionnel était variable selon la région française considérée, entre 28,5 % et 36,6 % des patients traités (39).

Chez les patients diabétiques hypertendus, le contrôle tensionnel était particulièrement insuffisant : seuls 21 % des patients traités avaient une PA < 140/90 mmHg et 8 % < 135/85 mmHg (40).

Dans l'**étude IHPAF** effectuée sur le lieu de travail, 12,5 % des hommes traités et 33,2 % des femmes traitées avaient une PA contrôlée. Le mauvais contrôle tensionnel était associé aux facteurs suivants : niveau professionnel bas, surpoids, activité physique réduite et consommation d'alcool élevée (32,41).

Dans une enquête plus large, portant sur l'ensemble du territoire français, il a été rapporté que sur les 70 000 patients hypertendus étudiés, un tiers n'avait jamais reçu de traitement antihypertenseur et la moitié avait un risque cardiovasculaire élevé ou très élevé (39).

Les patients atteints d'une HTA sévère pris en charge dans le cadre d'une affection de longue durée ne semblent pas avoir un meilleur contrôle tensionnel, et ceci reste vrai lorsqu'un diabète est associé à l'HTA (42).

Malgré les recommandations de l'Anaes sur la prise en charge de l'HTA parues en 1997 (43), environ la moitié des patients hypertendus restent non contrôlés en 1999. Ce chiffre est de 85 % pour les patients diabétiques et 95 % pour les insuffisants rénaux (44), 2 populations à haut risque cardiovasculaire. Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude française publiée en 2003 (45).

**En conclusion**, il existe une relation continue entre le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire au moins jusqu'à un âge très avancé.

La réduction de la PA réduit la mortalité cardiovasculaire, le risque d'AVC et de récurrence d'AVC, le risque d'insuffisance rénale terminale et de démence dans certaines populations. La PAS semble le paramètre tensionnel le mieux associé au risque cardiovasculaire.

En France, les données disponibles (enquêtes de pratiques chez le médecin généraliste, analyse d'échantillons représentatifs de population ou enquêtes en milieu professionnel) sont encore parcellaires. Cependant, elles indiquent que le contrôle tensionnel reste souvent insuffisant, en particulier chez les patients à haut risque cardiovasculaire.

### **III. DÉFINITION - CLASSIFICATION**

#### **III.1. Définition de l'HTA : intérêt de définir une valeur seuil**

L'HTA peut être considérée comme un facteur de risque cardiovasculaire, mais aussi comme le témoin d'une maladie. Cependant, la relation continue entre le niveau de pression artérielle et le risque cardiovasculaire peut laisser penser que l'hypertension n'est qu'un facteur de risque et donc qu'il est inutile de proposer une valeur seuil pour définir l'hypertension artérielle. Le choix d'une valeur seuil de pression artérielle pour définir l'HTA est arbitraire, mais cette option présente certains avantages.

L'absence de définition d'une valeur seuil pourrait conduire les médecins à ne pas rechercher la cause de l'HTA lors de sa découverte puisqu'elle ne serait pas considérée comme une maladie mais comme un facteur de risque. Le risque serait alors de ne pas diagnostiquer certaines maladies dont l'HTA est l'un des modes de présentation (maladies rénales, vascularites en particulier) et de ne pas proposer de traitements spécifiques alors qu'ils existent (par ex. : causes iatrogènes ou toxiques, tumeurs surrenaliennes, etc.). Même s'agissant d'une HTA essentielle, les praticiens ont besoin d'une cible « opérationnelle » permettant de guider la prise en charge, ce que n'apporte pas la simple notion d'une relation continue entre la pression artérielle et le risque cardiovasculaire.

Ces éléments laissent penser qu'il est nécessaire de conserver une définition de l'HTA et une classification de celle-ci en fonction de sa sévérité, de son retentissement viscéral et des comorbidités du patient, même si l'on doit garder à l'esprit la nature continue de la relation entre PA et risque cardiovasculaire.

Depuis la publication des RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA en 2000, il n'y a pas de nouvelles données susceptibles de modifier la définition de l'HTA (1).

Cet argumentaire n'a pas pour objet d'étudier la prévention primaire de l'HTA, on peut cependant revenir sur quelques notions importantes.

Chez le sujet normotendu, le risque de développer une HTA est d'autant plus important que la pression artérielle initiale est élevée (ce que l'on conçoit aisément) : par exemple, chez les sujets de 35-64 ans de la cohorte de Framingham, le pourcentage de patients devenus hypertendus en 3 ans est de 4 % chez ceux ayant une PA « optimale » (< 120/80 mmHg), 13 % chez ceux ayant une PA « normale » (120-129/80-84 mmHg) et 29.6 % chez les patients ayant une PA normale haute (130-139/85-89 mmHg). Ce risque était plus élevé chez les patients en surpoids.

Chez le sujet normotendu de 55 à 65 ans (1 298 patients inclus dans l'étude), le risque de développer une HTA ultérieure était de 90 % et le risque de recevoir un traitement anti-hypertenseur était de 60 % (46).

Les essais non pharmacologiques effectués chez les sujets normotendus indiquent que les mesures hygiéno-diététiques, l'activité physique, certains régimes alimentaires (ex. : DASH) permettent de retarder voire de réduire le risque de survenue d'HTA ultérieure. Ces mesures non pharmacologiques sont détaillées dans le paragraphe « Prise en charge thérapeutique » (47,48).

Les recommandations américaines (14) ont introduit la notion de pré-hypertension (PA : 120-139/80-89 mmHg) dans le but de réduire l'apparition de l'HTA par la généralisation de mesures hygiéno-diététiques dans la population générale pré-hypertendue. Il n'est cependant pas démontré que ces mesures aient un effet positif sur le risque d'HTA et plus généralement aient un effet favorable en termes de santé publique.

**Tableau 1. Classification de l'HTA et recommandations internationales.**

<b>Auteur, année, référence</b>	<b>Classification</b>
<b>Anaes 2000</b>	HTA : PA > 140/90 mmHg
<b>France</b>	HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg
<b>(1)</b>	HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg
<b>ESH/ESC 2003</b>	Pression artérielle optimale : < 120/80 mmHg
<b>Europe</b>	Pression artérielle normale : 120 –129/80-84 mmHg
<b>(17)</b>	Pression artérielle normale haute : 130-139/85-89 mmHg HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg HTA systolique isolée : ≥140/< 90 mmHg
<b>JNC VII 2003</b>	Pression artérielle normale : <120/< 80 mmHg
<b>États-Unis</b>	Pré-hypertension : 120-139/80-89 mmHg
<b>(14)</b>	HTA stade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA stade 2 : ≥ 160/≥100 mmHg
<b>BHS-IV 2004</b>	HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg
<b>Grande-Bretagne</b>	HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg
<b>(15)</b>	HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg
<b>NHF 2004</b>	Pression artérielle normale : < 120/80 mmHg
<b>Australie</b>	Pression artérielle normale haute : 120-139/80-89 mmHg
<b>(16)</b>	HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-179/100-109 mmHg HTA grade 3 : > 180/> 110 mmHg HTA systolique isolée : ≥ 140/< 90 mmHg
<b>Canada 2004</b>	Pression artérielle normale haute : 130-139/85-89 mmHg
<b>(49)</b>	HTA grade 1 : 140-159/90-99 mmHg HTA grade 2 : 160-180/100-105 mmHg

## IV. MESURE DE LA PA

Depuis la publication des RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA en 2000, la littérature médicale dans ce domaine a surtout permis de mieux préciser l'intérêt diagnostique de la mesure ambulatoire, en particulier de l'automesure. Celle-ci semble en effet avoir une valeur prédictive supérieure à la mesure au cabinet et permettrait de corriger les erreurs par excès (HTA blouse blanche) et par défaut (HTA masquée). Son intérêt pronostique a également été bien mis en évidence.

### IV.1. Mesure de la pression artérielle en consultation médicale

#### IV.1.1. Technique et appareils de mesure

De nombreux paramètres peuvent influencer la PA d'un individu (variations nyctémérales, réponse au stress ou à l'émotion, exposition au froid ou à l'alcool, etc.).

Il est donc nécessaire d'effectuer plusieurs mesures de la PA, à différentes occasions, pour affirmer le diagnostic d'HTA. Ces mesures doivent être répétées au cours de la consultation, mais il est encore plus important de répéter les consultations.

Dans la littérature, les erreurs le plus fréquemment observées lors de la mesure de la PA sont (50,51) :

- l'utilisation d'un brassard de dimension inadéquate ;
- l'absence de repos suffisant laissé au patient avant la mesure ;
- le dégonflage du brassard trop rapide ;
- l'absence de mesure aux 2 bras et ;
- l'absence de gonflage du brassard à un niveau suffisant pour rechercher la PA maximale.

Les conditions et la technique de mesure ont été détaillées dans les RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA de 1997. Cependant, il peut être utile de rappeler quelques éléments importants.

- La pression artérielle doit être mesurée aux 2 bras lors de la première consultation, car des différences significatives peuvent exister entre ces deux mesures (50). Ainsi, il a été proposé d'explorer le patient à la recherche d'anomalies vasculaires si la différence entre les 2 bras est > 20 mmHg pour la systolique et/ou > 10 mmHg pour la diastolique lors de 3 mesures consécutives (52-55).  
S'il existe une différence de PA entre les 2 bras, les mesures ultérieures devront être faites sur le bras où la valeur tensionnelle la plus élevée a été retrouvée.
- Il faut mesurer la PA en position debout à la recherche d'une hypotension orthostatique, notamment chez les patients à risque d'hypotension (diabétiques, sujets âgés même en l'absence de dysautonomie connue ou de diabète), qu'ils reçoivent ou non un traitement antihypertenseur.
- Le brassard doit être adapté à la taille du bras et tous les médecins devraient disposer de brassards de tailles différentes. L'utilisation d'un brassard trop serré peut conduire à une surestimation de la PA et un brassard trop large à une sous-estimation de la PA (52,56).

Des recommandations pour la mesure de la pression artérielle ont été publiées en 1988 par la Société française d'HTA (57). Ces recommandations existent également sous la forme d'un livret édité par la Société française d'HTA-Groupe de la mesure – Comité national de lutte contre l'HTA avec l'intitulé « Recommandation pour la mesure clinique de la pression artérielle » (58).

En ce qui concerne les brassards tensionnels, des *guidelines* internationaux récemment publiés ont précisé les tailles recommandées.

La **BHS** (*British Hypertension Society*) (15) recommande :

- standard : 12 x 26 cm ;
- large : 12 x 40 cm pour les patients obèses ;
- pédiatrique : 12 x 18 cm pour les enfants et les adultes maigres.

L'**AHA** (*American Heart Association*) (59) recommande :

- petit brassard d'adulte : 10 x 24 cm pour une circonférence de bras de 22-26 cm ;
- brassard d'adulte : 13 x 30 cm pour une circonférence de bras de 27-34 cm ;
- brassard d'adulte large : 16 x 36 cm pour une circonférence de bras de 35-44 cm ;
- brassard d'adulte très large : 20 x 42 cm pour une circonférence de bras de 45-52 cm.

Il existe des appareils de mesure à brassard ajustable, dont la valeur métrologique n'a pas été complètement évaluée (60).

#### IV.1.2. Appareils de mesure au cabinet médical

La pression artérielle au cabinet peut être mesurée avec un appareil à mercure, un appareil anaéroïde ou un appareil électronique.

Les appareils à mercure sont considérés comme le *gold standard* pour la mesure de la PA mais ces appareils sont amenés à disparaître progressivement dans beaucoup de pays européens. Ils ont déjà été remplacés en Suède et aux Pays-Bas et ne sont actuellement plus utilisés dans les hôpitaux français.

Cependant, il est recommandé que les appareils qui sont encore utilisés soient vérifiés et éventuellement recalibrés tous les 12 mois en pratique de ville (61).

Les appareils anaéroïdes ont l'inconvénient de perdre en précision au fur et à mesure de leur utilisation et donc de nécessiter une recalibration régulière, qui en pratique est rarement effectuée.

En pratique, les appareils anaéroïdes testés donnent des valeurs de pression artérielle supérieures ou inférieures à la mesure par appareil à mercure : de 4 mmHg dans presque deux tiers des cas et de 7 mmHg dans un tiers des cas (62). Il est recommandé que ces appareils soient vérifiés tous les 6 mois (61).

La qualité de mesure de 39 appareils anaéroïdes et de 36 appareils à mercure a été récemment comparée en aveugle à un appareil à mercure, calibré et recommandé pour la pratique, par 3 observateurs entraînés (selon les critères de la BHS).

Les appareils testés étaient des appareils en usage dans un hôpital londonien. Tous les appareils ont été examinés pour s'assurer qu'ils n'avaient aucun problème mécanique (fuite, problèmes de valves, etc.). Seulement 86 % des appareils à mercure et 92 % des appareils anaéroïdes étudiés étaient en parfait état de marche.

Parmi ceux-ci, 19 % des appareils anaéroïdes et 5 % des appareils à mercure ( $p < 0,05$ ) présentaient des erreurs systématiques (différence vs appareil à mercure calibré :  $> 5$  mmHg) ; 50 % des appareils anaéroïdes et 10 % des appareils à mercure mesuraient au moins une fois une PA supérieure de 10 mmHg à celle de l'appareil calibré (63).

Comme pour les autres appareils de mesure de pression artérielle, les appareils semi-automatiques sont souvent utilisés dans les hôpitaux, sans que leur validation ait systématiquement été vérifiée (55).

Les appareils initialement utilisés comme appareils d'automesure tensionnelle sont en fait de plus en plus utilisés au cabinet de consultation, et prennent petit à petit le pas sur le tensiomètre à mercure. Cela est vrai en pratique de ville et au cours des essais thérapeutiques (ex. : étude ASCOT) (64).

L'avantage d'utiliser ces appareils est d'éliminer les erreurs d'interprétation, le biais de l'observateur, d'obtenir des valeurs arrondies, et de réduire les erreurs de mesure. On peut également répéter rapidement les mesures au cabinet médical au cours d'une même consultation, car ces appareils sont très simples d'utilisation. Mais comme pour les autres appareils, ils nécessitent une vérification périodique et une recalibration éventuelle.

#### IV.1.3. L'HTA blouse blanche

Chez certains patients, la pression artérielle est élevée ( $PA \geq 140/90$ ) au cabinet médical, alors qu'elle est normale au cours de la journée ou sur les 24 heures, hors environnement médical : c'est « l'HTA blouse blanche ». Cette HTA peut perdurer au cours du temps, malgré la répétition des mesures.

Cette situation est différente de la réaction d'alerte d'un patient, souvent angoissé, chez qui la pression artérielle est initialement élevée (la fréquence cardiaque souvent également) et qui diminue avec le temps au cours de la consultation, lorsque les mesures sont répétées.

La prévalence de « l'HTA blouse blanche » est de l'ordre de 10 à 15 % des patients (65,66) et probablement plus élevée chez la femme enceinte (60).

Dans l'étude de Mancia *et al.*, la prévalence de « l'HTA blouse blanche » était de 33,3 % des patients ayant une HTA de consultation grade 1 (140-159/90-99 mmHg), 11,8 % chez ceux ayant une HTA grade 2 (160-179/100-109 mmHg), et 3 % chez ceux ayant une HTA grade 3 (> 180/110 mmHg) (67).

Une « HTA blouse blanche » doit être plus particulièrement évoquée lorsque la pression artérielle est comprise entre 140-159/90-99 mmHg, qu'il s'agit d'une femme, non fumeuse, que le diagnostic a été porté récemment, qu'un nombre insuffisant de mesures de pression a été effectué et qu'il n'y a pas d'atteinte des organes cibles, notamment d'hypertrophie ventriculaire gauche (55).

Cependant, il est impossible de déterminer réellement le profil des patients ayant une « HTA blouse blanche ». Chez ces patients, le risque d'évoluer vers une HTA permanente est supérieur à celui de la population générale et il est donc recommandé de surveiller étroitement leur pression artérielle d'abord dans les 3-6 premiers mois puis tous les ans (68,69).

Des études indiquent que le pronostic cardio-vasculaire et cérébro-vasculaire de ces patients est proche ou semblable de celui des sujets normotendus. Cependant, selon ces études, une atteinte des organes cibles, notamment l'hypertrophie ventriculaire gauche, ou des signes d'ischémie myocardique ont été plus souvent observés chez les patients ayant une « HTA blouse blanche » que chez les sujets dits normotendus (66) (70,71).

Le pronostic des sujets ayant une « HTA blouse blanche » est en tout cas meilleur que celui des patients ayant une HTA confirmée (72-76).

#### IV.1.4. HTA masquée (ou HTA *reverse* ou HTA ambulatoire isolée)

L'HTA masquée est de découverte plus récente et n'a pas été décrite dans les précédentes RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA. Certains patients ont une pression artérielle le plus souvent normale au cabinet médical alors qu'elle est anormalement élevée en dehors : c'est l'HTA masquée ou HTA ambulatoire isolée (77).

Ce phénomène d'HTA masquée pourrait concerner un certain nombre de patients, notamment âgés (77). En effet dans le travail initial de Wing *et al.*, 713 patients hypertendus de 65 à 83 ans ont bénéficié d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle et d'une mesure clinique avant l'inclusion dans l'essai thérapeutique ANBP2 (77). Vingt et un à 45 % d'entre eux avaient une pression artérielle ambulatoire dans la journée, plus élevée que la pression artérielle mesurée à la consultation.

Chez ces patients, le risque cardio-vasculaire est élevé et l'atteinte des organes cibles fréquente (78,79).

Dans l'étude **SHEAF** (75) au cours de laquelle la PA ambulatoire par automesure tensionnelle a été utilisée, 10,8 % des 4 939 hypertendus de 60 ans et plus avaient une HTA masquée.

Ces patients avaient plus souvent des antécédents de pathologie coronarienne (13,4 % vs 12,7 %) ou d'AVC (6,8 % vs 3,8 %) comparés aux patients ayant une HTA contrôlée.

Le profil de ces patients était très proche de celui des patients ayant une HTA non contrôlée (79). Ainsi au cours des 3 ans du suivi, le taux d'événements cardio-vasculaire a été 2 fois plus élevé dans ce groupe que chez les patients contrôlés (*hazard ratio* : 2.06, IC : 1,22-3,47) et aussi élevé que celui des patients ayant une HTA non contrôlée (75).



#### IV.1.5. Mesure de la pression artérielle à l'effort

La pression artérielle systolique augmente à l'effort, tandis que la pression artérielle diastolique diminue ou reste stable. Dans un contexte d'effort physique, des valeurs de pression artérielle systolique maximale ont été proposées pour l'homme (80).

Il a également été proposé que la borne supérieure de la pression artérielle systolique soit à 180 mmHg, quel que soit l'âge, pour un exercice standardisé de 100 watt (55).

Chez le patient normotendu, une pression artérielle d'effort excessive est un facteur de risque d'hypertension, de décès par infarctus du myocarde, et semble associée de façon significative à l'existence de lésions coronaires. La masse ventriculaire gauche semble mieux corrélée à la pression artérielle d'effort que la pression de consultation (55).

Cependant, il apparaît au groupe de travail que l'évaluation du profil tensionnel d'effort n'est pas un paramètre à rechercher dans le but de mieux estimer le pronostic cardiovasculaire du patient hypertendu, car les résultats de cet examen ne modifient pas la prise en charge thérapeutique dans l'immense majorité des cas.

#### IV.1.6. Répétition des mesures à la consultation et répétition des consultations

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

Dans les RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA de 1997, il était recommandé de mesurer la PA au cours de 3 consultations sur une période de 3 à 6 mois (43).

Il apparaît au groupe de travail qu'il reste important de répéter la mesure de la PA en consultation, à au moins 3 reprises sur quelques semaines ou mois ; l'intervalle de temps entre ces mesures sera d'autant plus réduit que la PA initiale et le niveau de risque cardiovasculaire seront élevés. Pour une PA mesurée  $\geq 180/110$  mmHg, il est recommandé de reconstrôler la PA dans les 15 jours.

### IV.2. Mesure de la PA hors cabinet médical : automesure tensionnelle

#### IV.2.1. Avantages et inconvénients potentiels de cette méthode

Cette méthode permet de mesurer la pression artérielle en dehors de la présence du médecin, ce qui évite un éventuel effet « blouse blanche », et dans des conditions plus habituelles qu'au cabinet médical.

Elle permet aussi de répéter les mesures, ce qui améliore le niveau de précision de l'estimation des chiffres de pression artérielle. On estime que 12 mesures de pression artérielle en automesure tensionnelle permettent d'avoir une idée précise du niveau tensionnel chez un patient (81,82).

Les seuils de PAS et PAD définissant une HTA par l'automesure tensionnelle sont plus bas que ceux fixés pour la mesure au cabinet médical. L'équivalent pour un seuil de 140/90 mmHg au cabinet médical est 135/85 mmHg pour l'automesure.

L'automesure tensionnelle est plus reproductible que la mesure en consultation : sa reproductibilité est similaire à celle de la MAPA. Elle est aussi mieux associée à l'atteinte des organes cibles que la pression de consultation.

Par ailleurs, elle peut permettre de poser le diagnostic de l'HTA masquée (ou dite HTA *reverse* ou HTA ambulatoire isolée), dans le cas d'une atteinte des organes cibles alors que la PA est normale en consultation (83).

Une étude suggère que l'automesure tensionnelle pourrait favoriser l'observance des patients, mais ceci nécessite d'être confirmé (84).

En contrepartie, cette technique peut aussi être source d'anxiété pour le patient et ne permet pas de disposer d'information sur la pression artérielle sur l'ensemble du nycthémère.

Le Comité français de lutte contre l'HTA (<http://www.comitehta.org/>) a édité un livret pour les patients hypertendus afin de les aider à mieux utiliser cette méthode. Les conditions optimales d'utilisation de l'automesure tensionnelle recommandées par ce comité sont : 3 mesures consécutives en position assise le matin et le soir, pendant 3 jours, en période d'activité habituelle (règle dite « des 3 ») (85).

Cependant, le patient doit être éduqué à cette technique, par un médecin ou un professionnel de santé entraîné.

La liste des appareils d'automesure validés et recommandés a été publiée par l'Afssaps et est régulièrement mise à jour.

#### IV.2.2. Intérêt pronostique de l'automesure tensionnelle et de la MAPA par rapport à la mesure de consultation

Depuis la parution des RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA en 2000, des études sont venues confirmer que la pression artérielle mesurée en ambulatoire (MAPA ou en automesure à domicile) permet de mieux prédire le risque cardio-vasculaire des patients que la mesure de consultation.

Pour ce qui concerne l'automesure tensionnelle :

- dans une étude japonaise effectuée chez 1 789 sujets de 40 ans et plus, provenant d'une communauté rurale, la PA évaluée par automesure à domicile était plus prédictive de décès, notamment lorsque cette mesure était effectuée plusieurs fois, comparée à la pression artérielle mesurée par une infirmière ou un technicien (86) ;
- le risque cardiovasculaire était également mieux prédit par la mesure ambulatoire comparé à la mesure de consultation dans l'étude française **SHEAF** (75).

Pour ce qui concerne la MAPA :

La valeur pronostique de la MAPA, indépendamment de la valeur de la PA de consultation, a été précisée par l'étude de Clement *et al.* (87). Dans ce travail, la PA a été mesurée initialement à la consultation et en MAPA dans une cohorte de 1 963 hypertendus traités et suivis pendant une période médiane de 5 ans. Durant cette période, 157 patients ont présenté un événement cardio-vasculaire. Après ajustement sur la PA de consultation, la PA ambulatoire systolique de jour (1,30 [1,08-1,58]), de nuit (1,27 [1,07-1,51]) ou sur les 24 heures (1,34 [1,11-1,62]) était significativement associée au développement des événements cardiovasculaires fatals et non fatals ; cela était également vrai pour la PA ambulatoire diastolique, surtout pour la PA diurne et nocturne.

À l'inverse, ni la pression pulsée (PA systolique – PA diastolique) ambulatoire, ni la PA de consultation n'étaient significativement associées aux événements cardiovasculaires, lorsque la PA ambulatoire systolique ou diastolique était prise en compte dans le modèle.

#### IV.2.3. Essais thérapeutiques utilisant l'automesure tensionnelle

Dans l'étude de **Staessen et al.** (TOHP – (88)), le traitement antihypertenseur des 400 patients hypertendus randomisés a été ajusté en fonction de la pression de consultation ou de la pression en automesure à domicile, pendant les 12 mois de l'étude.

À la fin de l'étude, le nombre de patients ayant arrêté le traitement antihypertenseur suite à une normalisation de la PA était plus important dans le groupe « automesure » comparé au groupe « pression de consultation » (25,6 % vs 11,3 % p < 0,001).

Le pourcentage de patients ayant plusieurs médicaments antihypertenseurs était identique dans les 2 groupes (38,7 % vs 45,1 %).

Les coûts ont été légèrement inférieurs (mais de façon significative) dans le groupe « automesure ».

Le pourcentage d'événements indésirables et la masse ventriculaire gauche étaient similaires dans les 2 groupes.

Enfin, la pression artérielle finale [qu'elle soit mesurée en automesure à domicile (différence : 6,8/3,5 mmHg), en consultation par le médecin (différence : 4,9/2,9 mmHg) ou par MAPA sur 24 heures (différence : 4,9/2,9 mmHg)] restait significativement plus élevée dans le groupe « automesure » que dans le groupe « pression de consultation ».

Cependant, cette étude était critiquable par le fait que la cible tensionnelle était identique dans les 2 groupes (< 140/90 mmHg en pression de consultation mais également < 140/90 mmHg en pression par automesure), ce qui induit nécessairement un biais (la pression à 140/90 mmHg en automesure correspond à une pression plus élevée en consultation).

Une **méta-analyse** récente (89) a étudié le contrôle de la pression artérielle chez 1 359 hypertendus (18 essais randomisés de 2 à 36 mois de suivi), selon que ces patients aient ou non un appareil d'automesure tensionnelle. La pression artérielle (systolique et diastolique) était significativement plus basse dans le groupe « automesure tensionnelle » (- 4,2/2,4 mmHg et - 2,2/1,9 mmHg après prise en compte des biais de publication) et le contrôle de la PA (la définition du contrôle était différente selon les études considérées) était significativement plus fréquent dans ce groupe.

Finalement, les études disponibles indiquent que la pression artérielle en automesure prédit mieux le risque cardio-vasculaire que la pression de consultation. Il reste à confirmer que l'ajustement du traitement en fonction des chiffres d'automesure permet un contrôle tensionnel similaire (voire meilleur) à celui observé lorsque l'ajustement est fait en fonction de la mesure de consultation : il faudra alors s'assurer que l'ajustement du traitement en fonction des chiffres tensionnels ambulatoires n'aboutit pas à un sous-traitement dans les populations à risque cardio-vasculaire élevé (TOHP – (88)).

**Tableau 2.** Recommandations actuelles concernant l'utilisation de l'automesure tensionnelle.

Auteur, année, référence	Recommandations
<b>ESH 2003</b> <b>Europe</b> <b>(55)</b>	L'utilisation de l'automesure tensionnelle doit être encouragée car elle permet de disposer d'informations plus complètes en vue de la prise de décision et elle améliore l'observance du patient.  Elle peut être source d'anxiété chez le patient et favorise le changement de traitement par le patient de son propre chef.  Seuils de PA définissant l'HTA en automesure : 135/85 mmHg.
<b>JNC VII 2003</b> <b>États-Unis</b> <b>(14)</b>	L'automesure tensionnelle peut bénéficier au patient en apportant à son médecin des informations concernant la baisse tensionnelle après introduction d'un traitement. Elle améliore l'observance et permet d'évaluer l'HTA blouse blanche. Les appareils d'automesure doivent être vérifiés régulièrement.  Seuils de PA définissant l'HTA en automesure : 135/85 mmHg.
<b>BHS-IV 2004</b> <b>Grande-Bretagne</b> <b>(15)</b>	« Indications potentielles pour l'utilisation du monitoring de la pression artérielle ambulatoire » (MAPA et automesure) <ul style="list-style-type: none"><li>• variabilité inhabituelle de la pression artérielle</li><li>• possible HTA blouse blanche</li><li>• besoin d'une évaluation en vue d'une décision thérapeutique</li><li>• recherche d'une HTA nocturne</li><li>• évaluation lors d'une HTA résistante</li><li>• détermination de l'efficacité d'un traitement sur les 24 heures</li><li>• diagnostic et utilisation pour le traitement d'une HTA gravidique</li><li>• évaluation d'une hypotension orthostatique</li></ul> Seuils de PA définissant l'HTA en automesure : 130/85 mmHg.
<b>NHF 2004</b> <b>Australie</b> <b>(16)</b>	« MAPA et automesure tensionnelle »  Chez tous les patients, il est utile d'obtenir des mesures de la pression artérielle soit par automesure soit par MAPA. L'atteinte des organes cibles et l'incidence des événements cardio-vasculaires est mieux corrélée à la pression artérielle ambulatoire que la pression de consultation.

### IV.3. Utilisation de la mesure ambulatoire sur 24 heures (MAPA)

#### IV.3.1. Indications de la MAPA

Cette méthode permet :

- de connaître la pression sur l'ensemble du nyctémère, en dehors d'un environnement médical, et donc de dépister une éventuelle HTA blouse blanche ;
- de vérifier l'effet d'un traitement antihypertenseur de façon plus précise que la mesure de consultation ;
- de dépister les patients dont la pression artérielle ne diminue pas la nuit (*non dippers*), patients qui seraient à plus grand risque cardio-vasculaire.

La pression artérielle mesurée par MAPA est mieux corrélée à l'atteinte des organes cibles (microalbuminurie, hypertrophie ventriculaire gauche) et prédit mieux le risque de décès cardio-vasculaire que la pression de consultation (72,90-93), (94).

**Intérêt de la mesure de la PA nocturne pour améliorer l'évaluation du pronostic (*dippers vs non dippers*)**

Dans la littérature publiée sur ce sujet ces dernières années, il a été rapporté que les patients ayant une pression artérielle nocturne qui reste élevée (*non dippers* : absence de baisse de la PA nocturne ou réduction de la PA < 10 % par rapport à la PA diurne) ont un plus mauvais pronostic cardio-vasculaire.(72).

L'essai thérapeutique randomisé **Syst-Eur** a été mené chez le sujet âgé ayant une HTA systolique isolée. Au cours de cette étude, 808 patients de 60 ans et plus, ayant une pression artérielle mesurée de manière conventionnelle (pression de consultation) comprise entre 160 et 219 mmHg pour la systolique et inférieure à 95 mmHg pour la diastolique, ont bénéficié d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle. Il a été observé que les patients *non dippers* avaient un risque d'événements cardio-vasculaires plus élevé (RR : 1,41, IC : 1,03-1,94) (90).

Cependant, dans l'étude **SAMPLE** chez 206 patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche, la pression artérielle nocturne n'apportait pas plus d'information que la pression artérielle sur les 24 heures pour estimer le pronostic cardio-vasculaire (95).

Dans l'étude d'observation **Ohasama**, 1 542 sujets japonais de 40 ans et plus ont été inclus et suivis 9,2 ans en moyenne. Une pression artérielle nocturne diminuant peu ou pas était associée à une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire, même lorsque la pression artérielle sur les 24 heures était normale ou subnormale (< 135/80 mmHg) (réduction de la PA nocturne < 5 % : + 20 % de risque) (96).

À l'inverse, au cours de cette même étude, le risque d'AVC n'était pas associé à la pression artérielle nocturne (97).

La « réduction » de la baisse de la pression artérielle nocturne était considérée comme un risque cardio-vasculaire chez les sujets dialysés (98) et au cours de l'HTA essentielle en France, chez 3 569 patients hypertendus inclus dans l'étude **OCTAVE II** (99).

### Coût de la MAPA

L'analyse du coût/bénéfice de cette technique est variable selon les pays. Il a été rapporté que la MAPA permettrait de réduire les coûts de traitements antihypertenseurs inutiles chez les patients ayant une HTA blouse blanche.

En Suisse, une analyse a montré que 2 millions de francs suisses pouvaient être théoriquement épargnés en utilisant systématiquement la MAPA (55).

### IV.3.2. Valeurs de référence de la MAPA

Selon les recommandations relatives à la mesure de la pression artérielle publiées récemment par l'AHA ) (59), les valeurs de référence de la MAPA sont :

- l'éveil :
  - optimal : < 130/80,
  - normal : < 135/85,
  - élevé : > 140/90 ;
- le sommeil :
  - optimal : < 115/65,
  - normal : < 120/70,
  - élevé : > 125/75 ;
- les 24 heures :
  - optimal : < 125/75,
  - normal : < 130/80,
  - élevé : > 135/85.

Les valeurs de référence publiées par l'**ESH** (55) sont :

- l'éveil :
  - optimal : < 130/80,
  - normal : < 135/85,
  - élevé : > 140/90 ;
- le sommeil :
  - optimal : < 115/65,
  - normal : < 120/70,
  - élevé : > 125/75.

Pour le **JNC VII** (14), les valeurs de référence sont :

- le jour : > 135/85 ;
- la nuit : > 120/75.

Le groupe de travail recommande comme valeurs de référence :

- le jour : > 135/85 mmHg (mêmes valeurs que pour automesure tensionnelle) ;
- la nuit : > 120/70 mmHg ;
- les 24 heures : > 130/80 mmHg.

**Tableau 3.** Indications de la MAPA selon les *guidelines* internationaux.

Auteur, année, référence	Indications de la MAPA
<b>ESH/ESC 2003</b> <b>Europe</b> <b>(17)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspicion d'HTA blouse blanche</li> <li>- HTA élevée chez un patient dont le risque cardio-vasculaire est par ailleurs faible</li> <li>- Discordance entre PA de consultation et PA à domicile</li> <li>- HTA résistante</li> </ul>
<i>Elles sont différentes des recommandations de la Société européenne d'HTA spécifiquement dédiées à la mesure ambulatoire publiées la même année (55) (« possibles indications cliniques pour la MAPA »)(voir ci-dessous)</i>	
<b>ESH 2003</b> <b>Europe</b> <b>(55)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspicion d'HTA blouse blanche</li> <li>- Suspicion d'HTA nocturne</li> <li>- Désir de savoir si le patient est <i>non dipper</i></li> <li>- HTA résistante</li> <li>- Patient âgé</li> <li>- Utilisation pour mieux guider le traitement antihypertenseur</li> <li>- Diabète de type 1</li> <li>- Hypertension chez la femme enceinte</li> <li>- Évaluation d'une hypotension</li> <li>- Dysautonomie</li> </ul>
Cependant, pour la Société européenne d'HTA, la valeur de référence de PA doit rester celle obtenue au cabinet médical ou dans un établissement de soin.	
<b>JNC VII 2003</b> <b>États-Unis</b> <b>(14)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspicion d'HTA blouse blanche en l'absence d'atteinte des organes cibles</li> <li>- HTA résistante</li> <li>- Évaluer si il existe une hypotension chez des patients ayant des symptômes évocateurs</li> <li>- Évaluer une HTA épisodique</li> <li>- Dysautonomie</li> </ul>
<b>BHS-IV 2004</b> <b>Grande-Bretagne</b> <b>(15)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suspicion d'HTA blouse blanche</li> <li>- Variabilité inhabituelle de la pression artérielle</li> <li>- Suspicion d'HTA nocturne</li> <li>- HTA résistante</li> <li>- Désir de mieux guider le traitement antihypertenseur</li> <li>- Hypertension chez la femme enceinte</li> <li>- Évaluer une hypotension symptomatique</li> </ul>
<b>NHF 2004</b> <b>Australie</b> <b>(16)</b>	Il est utile d'obtenir des chiffres de pression artérielle mesurée en dehors du cadre de la consultation (automesure à la maison ou MAPA). Il n'y a pas de recommandation plus précise.

#### IV.3.3. Limites de la MAPA

La principale limite est le coût qui est variable d'un pays à l'autre mais qui ne permet pas de préconiser une utilisation systématique chez tous les patients hypertendus. Bien que la technique de la MAPA puisse être faite par un technicien ou une infirmière après une formation relativement rapide, l'analyse et l'interprétation restent du domaine du médecin expérimenté (60).

Le choix de l'appareil doit tenir compte à la fois du coût de l'appareil (et du consommable), des aspects techniques et des besoins spécifiques du médecin.

Une autre limite est liée à la difficulté d'interprétation des résultats en cas de mesures insuffisantes ou aberrantes ainsi qu'en cas d'arythmie cardiaque.

Cette évaluation, assez contraignante pour le patient, ne peut être répétée à intervalles rapprochés et peut parfois être mal tolérée par certains patients.

Des manifestations cutanées locales telles que des pétéchies peuvent se produire, voire plus rarement un hématome.

La plainte la plus fréquente est un sommeil de mauvaise qualité. Dans le travail de *Little et al.* (100), parmi toutes les méthodes de mesure utilisées chez des patients hypertendus (automesure à domicile, automesure dans un service de chirurgie, MAPA, PA mesurée par une infirmière ou par un médecin), la MAPA faisait partie des méthodes les moins appréciées (seuls 18 % des patients estimaient que cette méthode était la meilleure contre 44 % pour l'automesure tensionnelle).

**En conclusion**, il est important de répéter la mesure de la PA au cabinet médical, au moyen d'appareils validés, avec un brassard adapté au bras. Au minimum 2 mesures doivent être faites à quelques minutes d'intervalle au cours de la même consultation. Il est recommandé d'effectuer une mesure de la PA à chaque bras lors de la première consultation. La recherche d'une hypotension orthostatique est conseillée chez tout hypertendu, et notamment chez le sujet âgé ou diabétique. La répétition des mesures au cabinet médical au cours de plusieurs consultations permet de confirmer le diagnostic d'HTA.

Cependant, il est également important de mesurer la PA en dehors du cabinet médical (automesure tensionnelle ou MAPA), afin d'éliminer une HTA blouse blanche et de s'assurer du diagnostic d'HTA avant d'instaurer un traitement médical à vie, dans la plupart des cas.

Cette mesure hors du cabinet médical devrait être effectuée par automesure tensionnelle plutôt que par MAPA (notamment pour des raisons de coût, de disponibilité et parce que la mesure ambulatoire peut facilement être répétée contrairement à la MAPA), afin de s'assurer qu'il existe réellement une HTA ou que celle-ci est contrôlée si elle est traitée.

Cependant, la correspondance entre seuils de pression de consultation et seuils de pression ambulatoire nécessite d'être précisée avec plus d'exactitude, les valeurs de PA en automesure (ou en MAPA) correspondant aux valeurs seuils de PA de consultation n'étant pas définies de façon consensuelle entre les différents *guidelines* sur l'HTA.

## V. ÉVALUATION INITIALE DU PATIENT HYPERTENDU

Les principaux objectifs de l'évaluation initiale du patient hypertendu sont :

- identifier les facteurs de risque associés et rechercher une atteinte des organes cibles pour mieux évaluer le risque cardio-vasculaire individuel du patient ;
- ne pas méconnaître une cause d'HTA secondaire.



**Tableau 4.** Bilan initial chez un hypertendu : recommandations internationales. Bilan recommandé lors de la découverte d'une HTA chez l'adulte.

Auteur, année, référence	Bilan recommandé lors de la découverte d'une HTA chez l'adulte avant la prescription d'un traitement
<b>Anaes 2000</b> <b>France</b> <b>(1)</b>	Prélèvements sanguins à jeun : kaliémie sans garrot, créatininémie, glycémie, cholestérolémie totale, HDL-cholestérol et triglycérides. Recherche par bandelettes urinaires et quantification en cas de positivité : protéinurie, hématurie. Électrocardiogramme.
<b>BHS-IV 2004</b> <b>Grande-Bretagne</b> <b>(15)</b>	Prélèvements sanguins : kaliémie et ionogramme, créatininémie, glycémie, lipides, au moins cholestérolémie totale, HDL-cholestérol et triglycérides si possible à jeun. Recherche par bandelettes urinaires et quantification en cas de positivité : protéinurie, hématurie. Électrocardiogramme.
<b>JNC VII 2003</b> <b>États-Unis</b> <b>(14)</b>	Prélèvements sanguins à jeun : kaliémie, créatininémie ou estimation du débit de filtration glomérulaire, glycémie, cholestérolémie totale, HDL-cholestérol et triglycérides, calcémie. Analyse urinaire (recherche par bandelettes urinaires et quantification en cas de positivité : protéinurie, hématurie). Électrocardiogramme. Examen optionnel : microalbuminurie ou ratio albumine/créatinine urinaire.
<b>NICE</b> <b>Grande Bretagne 2004</b> <b>(101)</b>	Prélèvements sanguins : iono, urée, créatininémie, glycémie, cholestérolémie totale, HDL-cholestérol. Analyse urinaire (recherche par bandelettes urinaires : protéinurie, hématurie). Électrocardiogramme.
<b>ESH 2003</b> <b>Europe</b> <b>(55)</b>	Examens de routine Prélèvements sanguins : kaliémie, créatininémie, glycémie, cholestérolémie totale, HDL-cholestérol et triglycérides, acide urique, hémoglobine et hématocrite. Analyse urinaire. Électrocardiogramme. Examens recommandés Échocardiogramme, Doppler des carotides. Glycémie post-prandiale, CRP, microalbuminurie. FO si HTA sévère.

**Tableau 5.** Bilan initial chez un hypertendu : recommandations internationales. Recherche des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Auteur, année, référence	Principaux facteurs et indicateurs de risque cardiovasculaire et atteinte des organes cibles
<b>Anaes 2000</b> <b>France</b> <b>(1)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge supérieur à 45 ans chez l'homme et à 55 ans chez la femme,</li> <li>- Antécédents familiaux d'accidents cardio-vasculaires avant 55 ans chez le père ou 65 ans chez la mère,</li> <li>- Tabagisme,</li> <li>- HDL cholestérol &lt; 0.35 g/l, LDL &gt; 1.90 g/l,</li> <li>- Consommation excessive d'alcool,</li> <li>- Catégories à risque particulier (notamment groupes socio-économiques défavorisés)</li> <li>- Diabète,</li> <li>- Atteinte d'un organe cible</li> <li>- Obésité abdominale</li> <li>- Absence d'activité physique régulière.</li> </ul>
<b>ESH 2003</b> <b>Europe</b> <b>(55)</b>	<p><i>Facteurs de risque cardio-vasculaire</i></p> <p>Homme &gt; 55 ans et femme &gt; 65 ans</p> <p>Tabagisme</p> <p>Dyslipidémie (cholestérol total &gt; 6,5 mmol/l ; &gt; 250 mg/dl ; ou LDL-chol &gt; 4,0 mmol/l, 155 mg/dl ou HDL-chol H &lt; 1,0 mmol/l (40 mg/dl) ; F &lt; 1,2 mmol/l (48 mg/dl)</p> <p>ATCD familiaux de maladie cardio-vasculaire (âge &lt; 55 ans pour les hommes et &lt; 65 ans pour les femmes)</p> <p>Obésité androïde : taille ≥ 102 cm (H) et taille ≥ 88 cm (F)</p> <p>CRP ≥ 1 mg/dl</p> <p><i>Atteinte des organes cibles</i></p> <p>Hypertrophie ventriculaire gauche (ECG ou échocardiogramme)</p> <p>Épaississement des parois artérielles à l'échographie (épaisseur de l'intima média carotidienne ≥ 1.9 mm) ou plaque d'athérosclérose</p> <p>Augmentation de la créatininémie                      (H 115-133 ; F 107-124 mol/l)                      (H 1,3-1,5 ; F 1,2-1,4 mg/dl)</p> <p>Microalbuminurie (30-300 mg/24 h ; albumine/créatinine H ≥ 22 ; F ≥ 31 mg/g ;                      H ≥ 2,5 ; F ≥ 3,5 mg/mmol).</p>

**Tableau 5 (suite).** Bilan initial chez un hypertendu : recommandations internationales. Recherche des facteurs de risque cardiovasculaire.

Auteur, année, référence	Principaux facteurs et indicateurs de risque cardiovasculaire et atteinte des organes cibles
<b>BHS-IV 2004</b> <b>Grande-Bretagne</b> <b>(15)</b>	<p><i>Complications d'HTA ou atteinte des organes cibles</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents d'AVC, d'AIT, de démence, de souffle carotidien</li> <li>- Antécédents d'infarctus du myocarde, de pontage coronarien ou d'angioplastie, d'insuffisance cardiaque, d'artériopathie des membres inférieurs</li> <li>- Hypertrophie ventriculaire gauche ou surcharge ventriculaire gauche à l'ECG</li> <li>- Antécédents personnels d'événement cardio- ou cérébro-vasculaire</li> <li>- Fond d'œil stade III ou IV</li> <li>- Insuffisance rénale</li> <li>- Protéinurie.</li> </ul> <p><i>Facteurs de risque cardio-vasculaire</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge</li> <li>- Sexe masculin</li> <li>- Tabagisme actuel</li> <li>- Diabète</li> <li>- Élévation du rapport cholestérol/HDL</li> <li>- Antécédents familiaux.</li> </ul>
<b>JNC VII 2003</b> <b>États Unis</b> <b>(14)</b>	<p><i>Atteinte des organes cibles</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédents d'AVC ou d'AIT</li> <li>- Cœur : hypertrophie ventriculaire gauche, angor ou infarctus du myocarde, revascularisation coronarienne, insuffisance cardiaque</li> <li>- Artériopathie des membres inférieurs</li> <li>- Rétinopathie</li> <li>- Insuffisance rénale chronique</li> </ul> <p><i>Facteurs de risque cardio-vasculaire</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertension</li> <li>- Âge (&gt; 55 ans chez l'homme et &gt; 65 chez la femme)</li> <li>- Tabagisme actuel</li> <li>- Obésité</li> <li>- Inactivité physique</li> <li>- Diabète</li> <li>- Dyslipidémie</li> <li>- Microalbuminurie ou débit de filtration glomérulaire &lt; 60 ml/min</li> <li>- Antécédents familiaux d'événement cardio-vasculaire avant 55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme.</li> </ul>

### V.1. Impact des antécédents familiaux d'événements cardio-vasculaires sur le pronostic du patient hypertendu

L'interrogatoire de tout patient doit comprendre l'histoire familiale d'accidents cardio-vasculaires (qu'il s'agisse des parents ou des frères et sœurs). Cette anamnèse a une valeur considérable pour évaluer le risque cardio-vasculaire d'un patient.

Des données récentes indiquent qu'elle permet de mieux évaluer le risque cardiovasculaire notamment chez le patient à risque cardio-vasculaire modéré (102).

Dans ce travail, le rôle des antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire a été évalué dans la cohorte de Framingham chez 2 302 sujets (1 128 hommes et 1 174 femmes) de plus de 30 ans (44 ans en moyenne) qui ont été suivis de 1971 à 2001 et dont les parents ont également été évalués sur une période allant de 1948 à 2001.

L'existence d'un accident cardio-vasculaire authentifié chez un des 2 parents ou chez les 2 parents, multiplie par trois le risque d'accident cardio-vasculaire chez le sujet index et ce risque est d'autant plus élevé que l'âge de survenue chez l'ascendant est inférieur à 55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme (mais reste significatif si l'accident vasculaire s'est produit plus tard). Ce risque demeure significatif lorsque les autres facteurs de risque classiques ont été pris en compte (ce facteur double le niveau de risque chez l'homme et l'augmente de 70 % chez la femme).

Dans cette étude, cette information permettait de mieux évaluer le risque cardio-vasculaire chez les patients qui étaient étiquetés comme étant à faible risque en utilisant les équations de risque : l'incidence des événements cardio-vasculaires réellement observés était nettement plus élevée chez les sujets dont l'un ou les 2 parents avaient présenté un accident vasculaire prématuré (54 événements *versus* 18 pour 1 000 sujets sur 8 ans,  $p < 0,001$ ).

Une différence quoique non significative (probablement par manque de puissance) était également observée dans le sous-groupe des sujets à risque intermédiaire (200 événements *vs* 138 pour 1 000 sujets pendant 8 ans).

**En conclusion**, l'anamnèse doit systématiquement rechercher les antécédents familiaux de risque cardio-vasculaire.

### V.2. Rôle particulier du tabagisme

Les sujets tabagiques ont, à PA similaire, une atteinte des organes cibles plus fréquente que les sujets non tabagiques.

Dans l'**étude HOT** (103), il a été montré que le tabagisme actif modulait considérablement l'effet de la réduction de la PA. Dans cette étude, les patients hypertendus étaient randomisés selon 3 niveaux tensionnels cibles (PAD < 80 mmHg, < 85 mmHg ou < 90 mmHg).

L'objectif de cette étude était d'évaluer si la réduction de la pression artérielle diastolique permettait la réduction de l'incidence des événements cardio-vasculaires.

En fait, par rapport aux non-fumeurs, les patients fumeurs ont eu un bénéfice moins important sur le risque d'événements cardio-vasculaires, lors d'une réduction agressive de la PA [groupe PAD  $\leq 85$  ou  $\leq 80$  mmHg (ces 2 cibles étant poolées dans cette analyse) *versus* groupe PAD  $\leq 90$  mmHg], (*hazard ratio* : 0,50 (0,33-0,75)).

La réduction importante de la PA (PAD  $\leq 85$  ou  $\leq 80$  mmHg) était associée à une augmentation des événements cardio-vasculaires chez les fumeurs alors qu'elle était associée au contraire à une réduction de ces événements chez les non-fumeurs.

La réduction de la PA apportait une protection moins efficace contre les AVC ( $p = 0,008$ ), les décès cardio-vasculaires ( $p = 0,002$ ) et les décès toutes causes confondues ( $p < 0,001$ ) chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs.

Alors que dans cette même étude, chez les patients à haut risque cardio-vasculaire indépendamment du tabac (cholestérol élevé, diabétiques ou patients aux antécédents de

pathologie coronarienne), la réduction de la PA entraînait une diminution des événements cardio-vasculaires.

Des études plus anciennes ont également noté un sur-risque cardio-vasculaire associé à la réduction de la PA, essentiellement par bêta-bloquants, chez les fumeurs (104,105).

**Finalement**, pour un même niveau de PA, les patients tabagiques ont une atteinte des organes cibles plus fréquente (albuminurie, EIM, HVG) que les non-fumeurs et dans ce cas constituent un groupe à haut risque cardio-vasculaire.

Il est essentiel d'obtenir un arrêt de l'intoxication tabagique chez le patient hypertendu, en particulier parce que le bénéfice d'une réduction de la PA semble moindre chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (contrairement à ce qui est observé pour les autres groupes de patients à haut risque, comme ceux ayant un diabète, un cholestérol élevé ou une pathologie coronarienne). La cible tensionnelle < 90 mmHg reste valide chez les fumeurs hypertendus, mais le bénéfice d'une réduction plus importante doit être mieux évalué.

### V.3. Marqueurs de risque non traditionnels : généralités

Bien que 80-90 % des patients qui développent un événement cardio-vasculaire aient au moins un facteur de risque « classique », il peut être utile de rechercher d'autres facteurs de risque, moins classiques, afin de mieux évaluer le risque cardio-vasculaire d'un patient. Les facteurs de risque nouveaux ou non traditionnels amènent-ils un gain substantiel dans l'estimation du risque cardio-vasculaire ?

**L'étude ARIC** a montré que le gain de prédictivité du modèle comprenant l'addition d'un facteur de risque nouveau par rapport au modèle utilisant les paramètres traditionnels est quantitativement faible. Ce gain est plus important lorsque le risque cardio-vasculaire est élevé, c'est-à-dire dans une situation où l'utilité de nouveaux facteurs de risque se justifie moins car le patient est déjà clairement identifié par ses facteurs de risque classique. (106).

Il peut être intéressant d'analyser la valeur pronostique de certains de ces marqueurs de risque, notamment les facteurs sociaux, la réduction de la fonction rénale, la pression pulsée, l'épaisseur intima-média, la protéine C-réactive (CRP) et la microalbuminurie, en intégrant les données d'études récentes.

#### V.3.1. Facteurs sociaux et psychosociaux

Les données de **l'étude CARDIA** publiée en 2003 ont porté sur une analyse de cohorte de 3 308 sujets de la population générale, âgés de 18 à 30 ans et suivis 15 ans. L'évaluation portait sur la relation entre les caractéristiques psychologiques et l'incidence de l'hypertension artérielle.

Les caractéristiques psychologiques comme l'impatience (*time urgency/impatience*) et l'hostilité (que l'on peut traduire aussi par agressivité) ont été évaluées selon une échelle cotée de 0 à 4.

Pour l'impatience (*time urgency/impatience*), le risque relatif de devenir hypertendu passait de 1,51 (IC 95 %: 1,12-2,03) pour un score de 1, à un risque relatif de 1,84 (1,33-2,54) pour un score de 3-4 (par rapport à un score de 0,  $p < 0,001$ ) ; le même type de résultats était rapporté pour l'hostilité. Par contre dans cette étude, les paramètres comme l'anxiété et la dépression n'ont pas été retrouvés comme étant des facteurs de risque de devenir hypertendu (107).

Dans **l'étude IHPAF** chez 30 000 sujets vus en médecine du travail, la prévalence de l'HTA variait en fonction des catégories socioprofessionnelles (ouvriers non qualifiés : 13,9 % à cadres supérieurs : 11,6 %). Le risque de non-contrôle de la pression artérielle était plus élevé chez les ouvriers non qualifiés, surtout masculins (risque relatif : 1,78, IC

95 % : 1,23-2,58) par rapport aux cadres supérieurs. Parmi les hommes notamment, les ouvriers non qualifiés étaient également plus souvent fumeurs (43,4 % vs 28,3 %) et obèses (8,7 % vs 6,5 %) (32).

Dans **l'étude de Framingham**, l'association de plusieurs facteurs de risque cardio-vasculaire s'observe quelle que soit la classe socioprofessionnelle et ne permet pas d'expliquer que le risque cardio-vasculaire soit plus élevé chez les sujets appartenant aux classes les plus défavorisées (108).

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

### V.3.2. *C-reactive protein* (CRP)

Le taux de CRP est un prédicteur indépendant d'infarctus du myocarde, d'AVC, d'artériopathie des membres inférieurs et de décès d'origine cardio-vasculaire chez des patients initialement sans atteinte cardio-vasculaire. La CRP a également été retrouvée comme facteur de risque de développement d'HTA dans une étude prospective réalisée chez 20 525 femmes américaines suivies 7,8 ans en moyenne (109).

Chez les patients coronariens, la CRP était un prédicteur des événements cardio-vasculaires (110-115).

Ainsi, dans l'étude de Ridker *et al.*, 27 939 femmes américaines de 45 ans et plus indemnes de pathologie cardio-vasculaire (*Women Health's Study*) ont été suivies pendant 8 ans en moyenne. Après ajustement sur l'âge, le tabagisme, le diabète et le niveau de pression artérielle, le risque relatif d'événements cardio-vasculaires augmentait du quantile de CRP le plus bas (RR = 1) au quantile de CRP le plus élevé (RR = 2,3) (116).

Dans une analyse récente, 506 hommes décédés de pathologie coronarienne ou qui ont présenté un infarctus du myocarde et 1 025 hommes sans pathologie coronarienne ont été inclus. Quand on séparait les patients en 3 tiers, en fonction de leur taux de CRP, les patients appartenant au tiers supérieur (taux le plus élevé) avaient un risque d'événement cardio-vasculaire doublé par rapport au reste de la population (117).

Dans une étude prospective menée chez 3 435 hommes allemands de 45 à 74 ans, tirés au sort, le risque d'événement coronarien selon l'équation de Framingham a été calculé et le dosage de la CRP a été fait au début de l'étude.

Après un suivi de 6,6 ans, 191 événements coronariens ont été observés. Le score de Framingham était relativement bien corrélé au risque coronarien (aire sous la courbe : 0,735). L'inclusion dans le modèle de la CRP (< 1 mg/l, 1-3 mg/l, > 3 mg/l) augmentait l'aire sous la courbe à 0,750 de manière statistiquement significative (118).

Plus récemment, une analyse de **l'étude PROVE-IT** (119) et de **l'étude REVERSAL** (120) a montré que, dans ces 2 études, l'évolution du taux de CRP au cours du suivi était associée à une modification du pronostic cardio-vasculaire, indépendamment de l'évolution du taux de LDL-cholestérol.

Les patients les plus à risque de maladie cardio-vasculaire étaient ceux dont le LDL et le taux de CRP restaient les plus élevés au cours du suivi ; le meilleur pronostic était observé chez ceux dont le taux de LDL et de CRP restait bas sous statine.

Dans une **méta-analyse** récente, le rôle pronostique de la CRP, du fibrinogène, de la lipoprotéine (a) et de l'homocystéine a été étudié. Finalement, 373 études pertinentes ont été incluses dans ce travail. Il a été conclu que les données épidémiologiques étaient en faveur d'une relation entre les événements cardio-vasculaires et ces marqueurs de risque

vasculaire. Cependant, il existait peu de données concernant l'apport spécifique de ces paramètres sur l'estimation du risque cardio-vasculaire par rapport aux marqueurs de risque classiques (dyslipidémie, âge, pression artérielle, etc.) (121).

L'élévation de la CRP est par ailleurs non spécifique du risque cardio-vasculaire et notamment toute infection ou traumatisme peut être à l'origine d'une augmentation de son taux. Il est à noter que la CRP est réduite par l'utilisation des statines.

À ce jour, il n'y a pas eu d'analyse coût-efficacité pour mieux déterminer son utilité dans la prise en charge des patients hypertendus.

Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour recommander le dosage de la CRP chez l'hypertendu dans le but d'estimer le risque cardio-vasculaire.

### V.3.3. Créatinine élevée ou fonction rénale altérée

La question est de déterminer comment évaluer le débit de filtration glomérulaire en pratique.

Une créatininémie élevée traduit une altération de la fonction rénale. Chez les patients dont la créatininémie est normale ou peu élevée, la formule de Cockcroft et Gault est particulièrement utile pour estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG).

Cette estimation du DFG permet de déceler des patients insuffisants rénaux à un stade précoce. Elle est moins performante chez le sujet obèse ou surtout en cas de petit poids, de dénutrition et chez le sujet très âgé, (compte tenu de l'utilisation du poids et de l'âge du patient dans la formule).

Plus l'âge du sujet est élevé plus la formule de Cockcroft sous-estime le débit de filtration glomérulaire. Cependant, cette formule peut être assez facilement calculée par le clinicien à partir des résultats de créatininémie, sans outil particulier, et ce calcul peut aussi être effectué par les laboratoires d'analyses médicales dès lors qu'ils connaissent le poids du patient.

D'autres formules ont été développées plus récemment (122,123) qui ne nécessitent pas de connaître le poids du patient. Ces formules ont besoin cependant d'être validées chez le sujet très âgé, mais il est possible qu'elles sous-estiment moins le débit de filtration glomérulaire dans cette population. Ces formules ont le désavantage de ne pas pouvoir être calculées facilement sans outil (informatique ou outil de calcul adapté). Elles pourraient par contre être directement calculées par les laboratoires d'analyses médicales dans l'avenir.

La formule de Cockcroft est à présent de plus en plus utilisée en pratique de ville et il apparaît difficile, dans le cadre de ces recommandations, de recommander d'autres formules de calcul du débit de filtration glomérulaire qui nécessitent encore des travaux de validation et dont l'utilisation de routine n'apparaît pas simple pour un clinicien dépourvu d'outil informatique.

Cependant, les limites de la formule de Cockcroft doivent être connues, notamment chez le sujet âgé.

En ce qui concerne le rôle de la créatininémie en tant que facteur de risque cardio-vasculaire, les données de la littérature sont les suivantes.

Dans **l'étude HDFP** (124), la créatininémie était considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire. En revanche, elle ne l'était pas dans l'analyse de Alderman *et al* (125), mais dans cette étude, la notion d'antécédent de maladie ou d'insuffisance rénale n'était pas clairement définie.

Des études plus récentes ont permis de mieux estimer la valeur pronostique de la créatininémie.

Dans l'**étude Syst-Eur** (126), les marqueurs rénaux étaient évalués chez 4 688 patients non insuffisants rénaux qui ont été suivis 2 ans en moyenne. Après ajustement sur la pression artérielle initiale, la différence de PA entre le groupe traitement actif et le groupe placebo était de 11/4 mmHg.

Pendant le suivi, 280 patients décédèrent de cause cardio-vasculaire. Chaque augmentation de 20 µmol/l de créatinine était associée à une augmentation du risque de mortalité totale de 44 %, de décès cardio-vasculaire de 54 %, d'AVC de 73 %.

Ces résultats étaient qualitativement inchangés après ajustement sur l'âge et sur les autres facteurs de risque cardio-vasculaire. Les mêmes constatations pouvaient être faites pour les complications cardio-vasculaires non fatales. Le risque lié à la créatininémie était plus élevé chez la femme que chez l'homme. La créatininémie restait un facteur de risque cardio-vasculaire, même lorsque la protéinurie était entrée dans le modèle.

Lorsque le paramètre rénal choisi était le débit de filtration glomérulaire calculé selon la formule de Cockcroft, chaque diminution de 20 ml/min était associée à une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire de 60 %.

Dans l'**étude HOT** (127), les patients ayant une créatininémie élevée (> 155 µmol/l) avaient un risque relatif « d'événements cardio-vasculaires majeurs » de 1,96, d'infarctus du myocarde de 1,37, d'AVC de 1,99, de mortalité cardiovasculaire de 2,43 et de mortalité totale de 1,83 (tous significatifs).

Ce paramètre était indépendant des autres facteurs de risque considérés (âge, sexe, tabagisme, cholestérol, diabète, antécédents de pathologie coronarienne). Une créatininémie élevée constituait un facteur de risque cardio-vasculaire aussi puissant que le tabagisme, le cholestérol élevé, le diabète et les antécédents de pathologie coronarienne.

Deux travaux ont depuis apporté des éléments plus précis.

Le premier (128) était une analyse de l'**étude VALIANT** (essai thérapeutique au cours du post-infarctus pendant lequel les patients étaient randomisés pour recevoir du captopril, du valsartan ou les 2) au cours de laquelle la relation entre fonction rénale et événements cardio-vasculaires au cours du suivi a été évaluée. Dès un débit de filtration glomérulaire inférieur à 81 ml/min, le risque d'événements cardio-vasculaires augmentait : chaque réduction de 10 ml/min était associée à un risque d'événements cardio-vasculaires ou de décès de + 10 % (*hazard ratio* : 1,10 (IC : 1,08-1,12)).

Dans le deuxième travail (129), la fonction rénale a été calculée chez plus de un million de sujets adultes (52 ans en moyenne) qui ont été suivis 2,8 ans. Le risque de décès et d'événements cardio-vasculaires augmentait à mesure que le débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé diminuait. Le risque de décès était de (*hazard ratio*) 1,2 (IC : 1,1-1,2) pour un DFG compris entre 45 et 60 ml/min (*vs* > 60 ml/min), 1,8 (IC : 1,7-1,9) entre 30 et 44 ml/min et 3,2 (IC : 3,1-3,4) lorsque le DFG était inférieur à 30 ml/min. Pour les événements cardio-vasculaires, les risques relatifs étaient respectivement : 1,4 (1,4-1,5), 2,8 (2,6-2,9) et 3,4 (3,1-3,8) pour chaque catégorie de DFG.

**Finalement**, les patients ayant une fonction rénale même modérément altérée peuvent être considérés comme à risque cardio-vasculaire.

#### V.3.4. Protéinurie

Dans l'**étude Syst-Eur** (126), l'existence d'une protéinurie à la bandelette (traces, *overt proteinuria*<sup>1</sup> *versus* absence de protéinurie) a été évaluée comme facteur de risque

---

<sup>1</sup> Protéinurie avérée.



cardiovasculaire chez 4 658 sujets âgés de 60 ans et plus, ayant une hypertension artérielle systolique isolée.

Les patients porteurs d'une protéinurie avaient une pression artérielle systolique plus élevée : PAS 177,7 vs 176,3 vs 173,7 mmHg ( $p < 0,05$ ) pour « protéinurie », « trace de protéinurie » et « absence de protéinurie » respectivement et une fréquence d'événements vasculaires graves à l'inclusion plus importante (41,3 % vs 33,3 % vs 29,3 % ( $p < 0,01$ ) pour « protéinurie », « trace de protéinurie » et « absence de protéinurie » respectivement).

Pendant le suivi, 278 patients sont décédés. Le risque de décès toutes causes confondues, de décès cardio-vasculaire, et d'événement cardio-vasculaire était plus élevé chez les patients ayant une protéinurie à l'état de trace et plus encore chez ceux qui avaient une protéinurie significative (*overt proteinuria*). Le risque relatif moyen était de 2,34 (1,34-4,09,  $p < 0,01$ ) pour le risque de décès toutes causes confondues ; après ajustements adaptés, ce risque de décès restait significatif [1,37 (1,00-1,89),  $p \leq 0,05$ ].

En 2003, une prise de position sous la forme d'une revue de littérature a été publiée conjointement par différentes sociétés savantes américaines (*American Heart Association, Council on High Blood Pressure Research* notamment) (130). Cette publication a indiqué que l'insuffisance rénale même modérée, la microalbuminurie et la protéinurie constituaient des marqueurs de risque cardio-vasculaire indépendants. Dans ce travail, 21 publications portant sur des études de cohorte ont évalué la relation entre une protéinurie et le risque cardio-vasculaire : la plupart de ces études suggèrent un lien entre événements cardio-vasculaires et protéinurie.

Par ailleurs, la valeur pronostique de la protéinurie à la bandelette a été étudiée chez 106 177 sujets de la population générale au Japon suivis 17 ans. L'existence d'une protéinurie à la bandelette (même une seule « croix ») était un marqueur de risque indépendant d'insuffisance rénale chronique, même chez ceux dont la fonction rénale initiale semblait normale (131).

### V.3.5. Microalbuminurie

L'étude de l'excrétion urinaire d'albumine permet de définir la normoalbuminurie, la microalbuminurie et la macroalbuminurie de la manière suivante (méthodes de dosage le plus souvent utilisées : néphélométrie, immunoturbidimétrie et RIA) :

Urines	24 h	Prélèvement minuté	Échantillon
Normoalbuminurie	< 30 mg/24 h	< 20 µg/min	< 2 mg/mmol créat
Microalbuminurie	30-300 mg/24 h	20-200 µg/min	2-30 mg/mmol créat
Macroalbuminurie	> 300 mg/24 h	> 200 µg/min	> 30 mg/mol créat

Lorsqu'une microalbuminurie est présente, il n'y a habituellement pas de protéinurie mesurée par les méthodes habituelles de biochimie et la bandelette urinaire est le plus souvent négative. À l'inverse, l'existence d'une macroalbuminurie est le plus souvent associée à l'existence d'une protéinurie.

Les méthodes habituelles de recherche quantitative de protéinurie dosent l'albuminurie mais également beaucoup d'autres protéines urinaires, ce qui explique qu'un taux d'excrétion urinaire d'albumine correspond habituellement à une protéinurie quantitativement plus importante.

Des études récentes de plus en plus nombreuses ont confirmé la relation entre microalbuminurie et pathologie cardio-vasculaire chez le diabétique et le non-diabétique.

Dans l'étude LIFE (132), 8 206 patients, ayant un dosage de l'excrétion urinaire d'albumine ont été suivis 4,8 ans et ont reçu un traitement à base de losartan ou d'aténolol

(133). Pour chaque multiplication de l'albuminurie par 10, la mortalité cardio-vasculaire augmentait de 84,5 % (59,4-214) ainsi que la mortalité toutes causes confondues (66,4 % (48,9-86,0)). Le risque cardio-vasculaire augmentait avec l'augmentation de l'albuminurie, dès le 1<sup>er</sup> décile (> 0,26 mg/mmol créatinine urinaire).

Dans cette étude, l'incidence des événements cardio-vasculaires était significativement associée à l'évolution de l'albuminurie (estimée par le rapport albumine/créatinine urinaire) au cours du suivi : la réduction de l'albuminurie était associée à une protection cardio-vasculaire alors que son augmentation était associée à une augmentation de l'incidence des événements cardio-vasculaires, qu'il s'agisse de mortalité cardio-vasculaire, d'accidents vasculaires cérébraux ou d'infarctus du myocarde.

Ces résultats étaient inchangés (et restaient significatifs) lorsque les patients étaient stratifiés en albuminurie initiale basse (< 1,21 mg/mmol d'albumine/créatinine) ou élevée (> 1,21) : ainsi chez ceux dont l'albuminurie initiale était basse et le restait, l'incidence de la mortalité cardio-vasculaire était de 1,8 %, si l'albuminurie initiale était basse mais s'élevait cette incidence était de 2,7 %, lorsqu'elle était élevée initialement, mais basse pendant le suivi, l'incidence était de 3,4 % et si l'albuminurie était élevée initialement et au cours du suivi, l'incidence était de 6,1 %.

Les résultats étaient similaires lorsque l'incidence de l'infarctus du myocarde (respectivement : 2,1 %, 3,3 %, 3,7 % et 4,7 %) et de l'AVC était aussi considérée (respectivement : 2,5 %, 4,3 %, 4,5 % et 6,5 %).

Dans l'**étude HOPE**, l'albuminurie a été mesurée chez environ 9 000 patients à haut risque cardio-vasculaire (134). Lorsque les patients étaient partagés en 4 quartiles d'albuminurie croissante, les patients appartenant au 4<sup>e</sup> quartile (albuminurie > 1,62 mg/mmol créatinine urinaire) avaient un risque de décès cardio-vasculaire, d'AVC ou d'infarctus du myocarde de 1,97 (1,73-2,25) par rapport aux patients du 1<sup>er</sup> quartile (albuminurie < 0,22 mg/mmol créatinine urinaire). Cependant, le risque était présent dès le 2<sup>e</sup> quartile d'albuminurie (albuminurie de 0,22 à 0,57 mg/mmol créatinine urinaire) et augmentait pour chaque quartile d'albuminurie (respectivement : RR : 1,11, 1,38 et 1,97 pour le 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> quartile). Ainsi, bien que la microalbuminurie soit habituellement définie par une albuminurie de 20 à 200 µg/min ou 30 à 300 mg/24 h, elle constituait un risque cardio-vasculaire pour un niveau plus faible d'excrétion urinaire d'albumine. Cette conclusion est concordante avec les résultats de plusieurs études antérieures (135).

La microalbuminurie a été identifiée comme un facteur de risque de mortalité totale ou cardio-vasculaire au sein de la population générale (136-138), chez la femme post-ménopausique (139), chez le sujet âgé diabétique et non diabétique (140) et chez le patient hypertendu (141).

Finalement, plus l'albuminurie est élevée, plus le risque cardio-vasculaire est augmenté.

L'existence d'une microalbuminurie est considérée comme un marqueur d'atteinte rénale au cours de l'HTA. Dans 2 études de faible effectif, les patients hypertendus microalbuminuriques avaient une dégradation de la fonction rénale plus rapide que les patients normoalbuminuriques (142,143).

Dans l'**étude PREVEND**, l'albuminurie élevée était associée à une altération du débit de filtration glomérulaire (inférieur à 60 ml/min) chez 6 894 sujets de la population générale. Dans ce travail, le risque semblait augmenter pour une albuminurie > 15 mg/24 h (144).

La microalbuminurie a également été prédictive de l'évolution du débit de filtration glomérulaire chez des patients ayant une sténose ou une thrombose de l'artère rénale (145).

La microalbuminurie est souvent associée à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire ou à des lésions vasculaires, notamment :

- pression artérielle élevée ;
- glycémie élevée et diabète ;
- épaisseur intima-média ;

- lacunes cérébrales (146) ;
- dyslipidémies (cholestérol total ou LDL-cholestérol élevé ou ApoB élevé, HDL-cholestérol bas) ;
- obésité ;
- syndrome métabolique (147) (148) ;
- hypertrophie ventriculaire gauche ;
- tabagisme.

### Recommandations internationales actuelles

Chez le patient diabétique, il est recommandé de mesurer la microalbuminurie tous les ans. Chez le patient non diabétique, les RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA de 2000 (1) ne proposaient pas de dosage de routine. Les recommandations européennes de 2003 (17) indiquent que la recherche de microalbuminurie est souhaitable (mais n'est pas proposée en routine). Les recommandations américaines (14) indiquent que la recherche de la microalbuminurie est optionnelle.

**Finalement**, la microalbuminurie est un marqueur de risque cardio-vasculaire indépendant. Sa modification chez un sujet hypertendu est associée à une modification de son pronostic cardio-vasculaire. C'est un marqueur de risque rénal chez le diabétique et peut-être chez le sujet ayant une sténose de l'artère rénale et au sein de la population générale. Compte tenu de l'absence de données économiques, il ne semble pas pertinent de proposer sa recherche systématique chez tout hypertendu, notamment en prévention secondaire. Cependant, sa recherche peut se justifier, chez le patient hypertendu à risque faible ou modéré, afin de préciser le niveau de risque cardio-vasculaire.

#### V.3.6. Le syndrome métabolique

Le ATP III (*Adult Treatment Panel III*) définit le syndrome métabolique par la présence de 3 paramètres parmi les suivants (149) :

- PA  $\geq$  130/85 mmHg ou traitement antihypertenseur;
- adiposité abdominale (circonférence abdominale  $>$  102 cm chez l'homme et  $>$  88 cm chez la femme) ;
- glycémie à jeun  $>$  1,10 g/l ou traitement antidiabétique;
- triglycérides  $>$  1,50 g/l ;
- HDL-cholestérol bas ( $<$  0,40 g/l chez l'homme et  $<$  0,50 g/l chez la femme).

Une nouvelle définition du syndrome métabolique a été récemment proposée par l'*International Diabetes Federation* (IDF), comprenant :

- Une obésité abdominale (circonférence abdominale  $\geq$  94 cm chez l'homme de type européen et  $\geq$  80 cm chez la femme de type européen, avec des valeurs spécifiques pour les autres groupes ethniques)

Et présence de 2 paramètres parmi les suivants :

- Elévation des triglycérides  $\geq$  1,50 g/l ou traitement spécifique pour cette anomalie
- HDL-cholestérol bas ( $<$  0,40 g/l chez l'homme et  $<$  0,50 g/l chez la femme) ou traitement spécifique pour cette anomalie ;
- PA  $\geq$  130/85 mmHg ou traitement antihypertenseur;
- glycémie à jeun  $>$  1,00 g/l ou diagnostic de diabète de type 2

[http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Metasyndrome\\_definition.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf)

Sa prévalence est très élevée aux États-Unis au sein de la population adulte, puisqu'elle est de l'ordre de 24 % (149).

Il a été montré que l'existence d'un syndrome plurimétabolique est un marqueur de risque cardio-vasculaire (150), notamment chez les adultes d'âge moyen.

En effet, les patients de la quarantaine ayant un risque cardio-vasculaire élevé ont fréquemment un syndrome métabolique (151).

Compte tenu des données actuelles, il n'est pas possible d'affirmer qu'il s'agit d'une maladie identifiée plutôt qu'un ensemble de facteurs de risque. Cependant, les composants de ce syndrome sont des facteurs de risque modifiables, ce qui en fait tout l'intérêt.

Ainsi, dans le travail de Isomaa *et al.* (152), effectué chez 4 483 sujets de 35 à 70 ans, en Finlande et en Suède, le syndrome métabolique (défini dans cette étude par l'existence d'au moins 2 des paramètres suivants : obésité, hypertension, dyslipidémie ou microalbuminurie) était présent chez 10-15 % des sujets ayant une tolérance au glucose normale, 42-64 % des sujets ayant une intolérance au glucose ou une glycémie anormale (1,10-1,26 g/l) et 78-84 % des sujets diabétiques de type 2.

Après un suivi médian de 6,9 ans, la mortalité cardio-vasculaire était plus élevée chez les sujets ayant un syndrome métabolique (12,0 % vs 2.2 %,  $p < 0,001$ ) ; parmi les facteurs de risque constituant ici le syndrome métabolique, la microalbuminurie était fortement associée au risque de décès cardio-vasculaire (*hazard ratio* : 2,80,  $p = 0.002$ ).

Les marqueurs de risque cardio-vasculaire sont souvent associés entre eux, rendant difficile l'analyse isolée de chaque marqueur. On peut cependant noter que la microalbuminurie, facteur de risque indépendant, est volontiers associée aux paramètres d'insulino-résistance, comme cela a été observé dans une étude de cohorte française DESIR effectuée chez 3 878 sujets (147).

#### V.3.7. Pression pulsée

La pression pulsée (PP) est définie comme la différence entre la PA systolique et la PA diastolique.

Plusieurs essais ont étudié l'association entre la pression pulsée et les événements cardio-vasculaires dans la population générale et dans différentes populations ayant des pathologies variées (153,154).

Certaines études indiquent que la PP est un prédicteur de risque moins puissant que la PAS. Miura *et al.* ont évalué l'intérêt pronostique de la PP dans une population de 28 360 sujets, inclus entre 1967 et 1973, et dont l'évolution (décès ou non) a été évaluée en 1995 (155).

Dans ce travail, la pression artérielle systolique et la pression artérielle moyenne constituaient de meilleurs facteurs prédictifs de la mortalité en comparaison à la pression pulsée.

Dans l'étude de Antikainen *et al.* (156), comprenant 4 333 hommes et 5 270 femmes de 45 à 64 ans, la pression pulsée était un facteur prédictif de décès cardio-vasculaire, cependant ce risque disparaissait quand la pression artérielle systolique était entrée dans le modèle.

Ceci a été confirmé lorsque la PA a été mesurée par MAPA, plutôt que par pression de consultation, dans une sous-étude de Syst-Eur (157).

La pression pulsée nocturne ou sur les 24 heures était aussi associée au risque cardio-vasculaire (158).

À chaque niveau de PAS, plus la PAD était basse, plus le risque cardio-vasculaire était élevé (159,160).

De la même manière, les hommes de 2 cohortes françaises (la cohorte « Investigations préventives et cliniques »,  $n = 15 561$  et la cohorte « *Paris Prospective Study* »,  $n = 6 246$ ) présentant une réduction progressive de leur pression artérielle diastolique au cours du temps étaient particulièrement à risque de décès cardio-vasculaire (161).

Le rôle pronostique de la pression pulsée a été récemment évalué dans plusieurs essais thérapeutiques.

**Au cours de l'étude MRC** (17 354 hypertendus non traités suivis 5,5 ans), le risque d'accident coronarien était mieux associé à la pression pulsée qu'à la pression artérielle systolique ou diastolique (162).

Au cours de **l'étude SHEP** (163), 4 736 patients de 60 ans et plus ont été randomisés pour recevoir un placebo ou un traitement actif (basé sur chlorthalidone puis addition d'aténolol) pendant une durée moyenne de 4,5 ans. En analyse multivariée, la pression pulsée, la PAS et la PAM mais pas la PAD étaient prédictrices d'insuffisance cardiaque (pour chacune d'entre elles, une augmentation d'1 mmHg augmentait significativement le risque de 2 %, alors que par comparaison le risque lié à l'âge était de + 8 % par an).

Le même type de résultat a été publié pour l'incidence des AVC, dans cette étude (164-166). La pression pulsée était également un marqueur de risque de dégradation de la fonction rénale dans l'étude SHEP, cependant, l'association devenait non significative lorsque la PAS était entrée dans le modèle (167).

Au cours de **l'étude SAVE**, les patients ayant la pression pulsée la plus élevée avaient un risque plus important de récurrence d'infarctus du myocarde (168).

Des méta-analyses ont également étudié le rôle de la pression pulsée.

Chez les patients hypertendus de 60 ans et plus, ayant une HTA systolique isolée, la pression pulsée était significativement associée au décès.

La PAS (relation positive) et la PAD (relation inverse) étaient aussi associées au décès : pour chaque niveau de PAS, plus la PAD était basse plus le risque était élevé (20).

Ceci a été confirmé dans une autre méta-analyse parue en 2002 au cours de laquelle 7 essais thérapeutiques ont été analysés (EWPHE, HEP, MRC1, MRC2, SHEP, STOP, Syst-Eur). Les patients étaient surtout des patients âgés : à l'exception de l'étude HEP, les essais portaient sur des patients ayant en moyenne 69 à 75 ans. L'HTA était soit une HTA systolo-diastolique soit une HTA systolique isolée. La pression artérielle systolique et la pression pulsée (mais pas la pression diastolique) étaient des facteurs prédictifs de la mortalité cardio-vasculaire. Lorsque la pression pulsée et la pression artérielle systolique étaient entrées dans le modèle, aucune des deux n'était significativement associée aux événements cardio-vasculaires (169).

Cependant, dans la méta-analyse la plus large (1 million de sujets inclus), la pression artérielle systolique était le paramètre tensionnel le plus informatif sur le risque de mortalité cardio-vasculaire, toutes causes confondues ; la pression artérielle diastolique était un peu moins informative et la pression pulsée était le paramètre tensionnel le moins utile (18).

**Finalement**, dans les études qui montrent une association entre pression pulsée (en mesure clinique ou en mesure ambulatoire) et risque cardio-vasculaire : plus la pression pulsée était élevée initialement, plus le risque cardio-vasculaire était élevé, sans valeur seuil évidente retrouvée. Des valeurs seuils de risque de pression pulsée ont été proposées, notamment le chiffre de 65 mmHg de pression pulsée (170).

Il est possible que certains médicaments antihypertenseurs soient plus efficaces que d'autres pour réduire la pression pulsée, à réduction identique de la pression artérielle diastolique. Il reste à démontrer que le pronostic cardio-vasculaire est mieux préservé par ceux-ci, et que ce bénéfice est effectivement dû à une amélioration de la rigidité artérielle (171).

### **Pression centrale versus pression brachiale**

La pression artérielle mesurée depuis plus de 100 ans est la PA brachiale ; cependant, il est clair que la PA ressentie par les organes cibles de l'HTA (cerveau, reins, vaisseaux, yeux) est la pression artérielle centrale et non la pression artérielle brachiale. Les valeurs de PA centrale et de PA brachiale ne sont pas identiques, notamment en cas de rigidité artérielle importante.

Il n'y a évidemment pas de moyen simple, au cabinet médical pour mesurer cette PA centrale (aortique ou carotidienne par exemple) : ce concept novateur n'a pas de répercussion sur la pratique clinique à ce jour.

Cependant, des données suggèrent que la mesure de la PA centrale pourrait apporter des informations sur le pronostic des patients hypertendus (indépendamment de leur PA brachiale) et sur les effets cardio-vasculaires des médicaments antihypertenseurs.

Ainsi, dans une étude publiée en 2002 effectuée chez 180 patients hémodialysés chroniques, il a été montré que la pression pulsée carotidienne [RR : 1,4 (1,1-1,8)], le rapport entre la pression pulsée brachiale et carotidienne [0,5 (0,3-0,8)] et la vitesse de l'onde de pouls [1,3 (1,0-1,7)] (paramètre en rapport avec la rigidité artérielle) étaient des facteurs prédictifs de la mortalité totale, alors que la PA brachiale (PAS, PAD et PP) n'était pas associée au risque de décès (172). Le nombre de décès (n = 7) était cependant faible dans cette cohorte.

Dans une autre étude (173), la PA aortique a été mesurée chez 32 patients hypertendus âgés de 77 ans en moyenne (65 à 85 ans) par tonométrie d'aplanation. La PAS et la PP mesurées au bras étaient réduites de la même manière par 4 semaines de bêta-bloquant (aténolol) et d'IEC (perindopril ou enalapril). Cependant, pour une baisse similaire de la PA brachiale, la PA aortique était plus réduite par l'IEC que par le bêta-bloquant utilisé.

C'est un domaine dont il faudra suivre les avancées technologiques possibles et les applications.

#### **V.3.8. Épaisseur intima-média (EIM)**

L'exploration par écho-Doppler des carotides permet l'évaluation de l'épaisseur intima-média carotidienne (EIM) et l'identification de plaques carotidiennes.

Depuis quelques années, l'EIM a été proposée comme facteur de risque indépendant. Il est associé à la pathologie coronarienne (174-176) et à d'autres facteurs de risque cardio-vasculaires dont la pression pulsée et la PAS (177).

Il a été montré que l'EIM était associé au risque d'AVC et d'infarctus du myocarde chez les sujets âgés (178).

L'utilisation de matériels d'écho-Doppler plus sophistiqués permet à présent d'automatiser la quantification de l'EIM et diminue la variabilité de cette méthode (179).

En 2001 est paru un essai randomisé évaluant si une intervention non pharmacologique (régime alimentaire, exercice physique) et pharmacologique (hypolipémiants) *versus* « prise en charge habituelle » réduisait l'EIM chez 164 hommes hypertendus de 50 à 72 ans suivis 6 ans. Parmi ces patients, 142 ont eu une mesure de bonne qualité à l'inclusion, 119 ont été réexaminés à 3,3 ans et 97 à 6,2 ans.

Parmi les 45 non revus, 30 sont décédés dans l'intervalle et 11 ont refusé d'être revus. Au terme des 6 ans de cette étude, le cholestérol, les triglycérides, la glycémie ont été réduits dans le groupe « intervention » par rapport au groupe « prise en charge habituelle ». La mortalité totale était plus faible dans le groupe « intervention » (13 % *versus* 29 %, p = 0,028).

Cependant, l'EIM n'était pas différente entre les 2 groupes. L'incidence des événements cardiovasculaires était un peu plus faible dans le groupe « intervention » que dans le groupe « prise en charge habituelle » ; elle était surtout plus importante chez les patients qui, à l'inclusion, avaient des plaques carotidiennes à l'examen (180).

Les recommandations de la Société européenne d'HTA ont proposé un seuil d'EIM pathologique de 0,9 mm (55).

À ce jour, on peut considérer que ce paramètre est un marqueur de risque cardio-vasculaire, mais nous ne disposons pas de données suffisantes pour le recommander de façon systématique dans le bilan du patient hypertendu.

#### **V.4. Recherche d'un retentissement sur les organes cibles**

Les organes cibles de l'HTA sont le cœur, les reins, le cerveau, les vaisseaux et les yeux. L'existence d'un retentissement sur les organes cibles signifie que le risque individuel du patient est plus important.

##### **V.4.1. Cœur**

#### **Hypertrophie ventriculaire gauche (HVG)**

L'ECG permet à la fois de dépister une hypertrophie ventriculaire gauche (Sokolow et/ou produit de Cornell) et une ischémie coronarienne. L'existence d'une HVG à l'ECG est un facteur de risque indépendant.

L'échocardiographie est plus sensible que l'ECG pour le diagnostic d'HVG (1).

Les RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA de 2000 ont précisé les indications de l'échocardiographie standard:

- HTA avec signes d'HVG à l'ECG ;
- enfants, adolescents et sportifs hypertendus ;
- adultes avec HTA d'effort.

Les recommandations européennes de 2003 (17) indiquent que l'échocardiographie est souhaitable mais n'est pas recommandée en routine. Selon les recommandations américaines, l'échocardiographie n'est pas indiquée dans le bilan de routine.

L'hypertrophie ventriculaire gauche est un marqueur de risque cardio-vasculaire indépendant reconnu dès les années 1970.

Un travail récent suggère que la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) – indépendamment de la pression artérielle est associée à un meilleur pronostic cardio-vasculaire, par rapport à l'absence de régression (181)

En effet, dans **l'étude LIFE** (132), 9 193 patients hypertendus de 55 à 80 ans ayant une HVG électrique (indice de Sokolow ou produit de Cornell) ont été randomisés pour recevoir un ARA II (le losartan) ou un bêta-bloquant (l'aténolol) et ont été suivis 4.8 ans.

Au cours de cette étude, l'ECG a été effectué à l'inclusion, à 6 mois puis tous les ans. Quel que soit le mode d'évaluation de l'HVG (indice de Sokolow ou produit Cornell), la régression de l'HVG était associée à une réduction du risque de décès d'origine cardiovasculaire [hazard ratio (HR) : 0,76, P < 0,001], d'infarctus du myocarde (HR : 0,88, p = 0,005 par la méthode de Cornell et 0,85, p = 0,002 par la méthode de Sokolow) et d'AVC (HR : 0,88, p < 0.001 par la méthode de Cornell et 0,78, p < 0.001 par la méthode de Sokolow), indépendamment de la pression artérielle et du traitement antihypertenseur.

Il faut également rappeler que l'HTA, indépendamment de l'HVG, est un facteur de risque d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA). Par exemple dans la cohorte de Framingham, le risque relatif lié à l'HTA de développer une ACFA est de 1,5 (1,2-2,0) chez l'homme et de 1,4 (1,1-1,8) chez la femme (182).

**Finalemment**, l'existence d'une hypertrophie ventriculaire gauche est un marqueur de risque cardio-vasculaire démontré. Sa recherche fait appel à l'ECG à titre systématique chez l'hypertendu.

#### V.4.2. Vaisseaux

Différentes techniques permettent d'évaluer les anomalies vasculaires liées à l'HTA :

- la pression pulsée est une mesure indirecte ;
- la mesure de la vitesse de l'onde de pouls permet une évaluation plus fine de la rigidité artérielle ;
- l'épaisseur intima-média carotidienne.

Il est important de noter que l'HTA (notamment la pression artérielle diastolique élevée) est un facteur de risque d'anévrisme de l'aorte abdominale dont la rupture représente une cause de décès qui peut être évité par son diagnostic et son traitement avant le stade de rupture (183).

#### V.4.3. Reins

La créatininémie et le calcul du débit de filtration glomérulaire (formule de Cockcroft) (184)) permettent d'avoir une évaluation de la fonction rénale.

La microalbuminurie (cf. chapitre spécifique) apparaît plus précocement que la dégradation de la fonction rénale chez l'hypertendu. Elle est considérée comme un marqueur de retentissement organique de l'HTA, mais elle peut exister chez le sujet normotendu.

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

Dans les recommandations européennes, la protéinurie est assimilée à un témoin de maladie rénale, alors que la microalbuminurie est considérée comme un marqueur d'atteinte des reins lié à l'HTA.

#### V.4.4. Yeux

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

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

Cependant, une étude récente indiquait que les anomalies vasculaires retrouvées au fond d'œil constituaient un marqueur pronostique indépendant de risque de décès cardio-vasculaire dans une population danoise d'adultes de 43-84 ans [1,8 (1,2-2,7)] (185).

Il n'y a pas d'études prospectives indiquant que pour une baisse similaire de la pression artérielle quelle que soit la classe d'antihypertenseurs utilisée, la régression des signes de rétinopathie hypertensive permet une amélioration du pronostic cardio-vasculaire (186). L'intérêt de l'utilisation du rétinographe dans l'évaluation et le pronostic d'un patient hypertendu n'a pas suffisamment été évalué.

Il n'apparaît donc pas utile, compte tenu de ces données, de recommander la pratique du fond d'œil chez l'hypertendu en dehors de signes d'appel et de diabète. Dans ce dernier cas, conformément aux dernières recommandations publiées par l'Afssaps sur le diabète, le fond d'œil doit être effectué tous les ans (187).

#### V.4.5. Cerveau

La relation entre une pression artérielle élevée et l'existence de lésions de la substance blanche à l'IRM est bien démontrée. Les lésions sont d'autant plus fréquentes et sévères que la PA est mal contrôlée (188).



L'HTA peut avoir pour conséquence, au niveau cérébral, un déclin cognitif ou une démence, comme cela a été mentionné dans les RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA de 2000 (1).

Cette notion a surtout été acceptée après la publication d'essais thérapeutiques suggérant que le traitement de l'HTA permettait une réduction du risque de démence (Cf. chapitre situation particulière).

La leucoaraiose cérébrale est plus souvent présente en imagerie cérébrale chez le patient hypertendu par rapport au sujet normotendu. IRM et TDM n'ont cependant pas leur place en routine.

## **V.5. Estimation du risque cardio-vasculaire individuel**

Comme il est indiqué dans les RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA parues en 2000, l'évaluation du niveau de PA ne suffit pas à elle seule à estimer le risque cardiovasculaire d'un patient.

Une estimation de ce risque cardio-vasculaire peut être obtenue par des formules de calcul du risque ou par la sommation de facteurs de risque associés à l'HTA que sont le sexe, l'âge, le diabète, le tabagisme, les anomalies lipidiques, et les antécédents familiaux.

Des recommandations de l'Anaes concernant les méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire ont été publiées récemment (189).

Le risque cardio-vasculaire peut donc être estimé soit par une sommation des facteurs de risque (ou des situations à risque), soit par une modélisation mathématique du risque cardio-vasculaire individuel : selon l'équation de Framingham adaptée à la situation française par Laurier ou par le calcul SCORE plus adapté aux populations à bas risque cardio-vasculaire, comme la France (190).

### **V.5.1. Approche par modélisation mathématique**

Cette méthode a été utilisée dans les recommandations de l'AHF (16) pour estimer le risque cardio-vasculaire.

Ses avantages sont notamment :

- une évaluation plus précise du risque cardio-vasculaire pour un patient donné, permettant une prise en charge plus rationnelle et adaptée ;
- une meilleure utilisation des ressources en termes de santé publique.

Certains inconvénients peuvent être cités.

Son utilisation sous-entend que le modèle utilisé soit suffisamment précis et validé pour être utilisé pour un individu donné et pas seulement à l'échelle d'une population. Or, à ce jour, aucune équation de risque n'a été évaluée dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Le calcul du risque par cette approche nécessite de disposer de l'ensemble des paramètres de cette équation. Cependant, les rares données françaises disponibles sur ce sujet indiquent qu'en médecine ambulatoire, les données nécessaires au calcul du risque cardiovasculaire d'un patient sont souvent incomplètes, sauf en ce qui concerne la PA (191).

Pour certaines catégories de patients telles que les femmes ou les patients jeunes, cette méthode a tendance à sous-estimer le score de risque cardio-vasculaire. Le niveau de risque calculé étant plus bas que le niveau de risque réel, la prise en charge thérapeutique qui s'appuie sur le risque calculé devient souvent inadaptée et insuffisante. Le risque individuel de ces patients semble faible, mais la fréquence dans la population de ce type de patients est élevée, ce qui risque d'aboutir à la survenue d'accidents cardio-vasculaires qui auraient pu être évités. D'autre part, le traitement insuffisant de l'HTA pourrait aussi entraîner une atteinte des organes cibles dont les conséquences sont pour le moment mal évaluées. En contrepartie, les sujets âgés et plus particulièrement de sexe masculin seront le plus souvent au-dessus du seuil d'intervention.

### V.5.2. Approche par sommation des facteurs de risque (ou des situations à risque)

Pour ce qui est des avantages, la sommation des facteurs de risque est la méthode utilisée pour définir les populations à risque cardio-vasculaire élevé, dans de nombreux essais thérapeutiques randomisés : essais évaluant l'effet des antihypertenseurs sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire (HOPE, PROGRESS, EUROPA, INSIGHT, VALUE) ou l'effet des statines (ASCOT, CARDS, HPS). Cette sommation ne nécessite pas de connaître tous les facteurs de risque d'un patient donné (à l'inverse d'une équation).

Certains inconvénients peuvent être cités.

Elle est probablement plus imprécise que l'équation de risque.

Elle implique que tous les facteurs de risque considérés aient le même « poids » dans l'estimation du risque, ce qui n'est pas exact en pratique.

Comme pour l'approche par modélisation mathématique, son utilisation systématique peut aboutir à ne pas traiter les patients à faible risque cardio-vasculaire (notamment les sujets jeunes), au risque de voir leur atteinte cardio-vasculaire évoluer.

Dans le cadre de ces recommandations, le groupe de travail n'a pas souhaité recommander une généralisation de l'estimation par modélisation mathématique, notamment parce que aucun essai thérapeutique de morbi-mortalité cardio-vasculaire n'a, à ce jour, validé cette approche et parce que les données nécessaires à son calcul sont parfois (voire souvent) absentes en pratique courante (191). L'approche par sommation des facteurs de risque a donc été retenue.

### V.6. Évaluation initiale : rechercher une HTA secondaire

La recherche d'une HTA secondaire par des tests biologiques spécifiques ou d'imagerie n'est envisagée que si l'interrogatoire, l'examen clinique ou les examens systématiques recommandés ont fourni une orientation étiologique qu'il faut alors confirmer.

Principales causes d'HTA secondaire (liste non exhaustive) :

- alcool ;
- HTA iatrogène (AINS, contraception œstro-progestative, corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus, vasoconstricteurs nasaux, etc.) ;
- maladies rénales, insuffisance rénale ;
- sténose de l'artère rénale ;
- syndrome d'apnée du sommeil ;
- hyperaldostéronisme primaire ;
- phéochromocytome ;
- HTA toxique (régliste, ecstasy, amphétamines, cocaïne) ;
- coarctation de l'aorte (passée inaperçue dans l'enfance).

La stratégie de recherche d'une HTA secondaire a été proposée dans les RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA parues en 1997. Selon les dernières données de la littérature, cette stratégie générale ne semble pas devoir être modifiée.

Des études concernant le syndrome des apnées du sommeil ont apporté des précisions concernant la relation avec l'HTA (décrits *infra*).

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

### V.6.1. Maladies rénales

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

Les patients ayant une maladie rénale ou une insuffisance rénale doivent systématiquement être adressés pour avis néphrologique (184).

### V.6.2. Phéochromocytome

La recherche d'un phéochromocytome s'appuie sur l'existence de signes cliniques d'orientation. Il faut cependant insister aussi sur la recherche d'antécédents familiaux, car il est de plus en plus reconnu que cette pathologie est héréditaire dans un pourcentage de cas dépassant les 10 %.

Ce type de tumeur reste heureusement très rare, mais est potentiellement létal. Les études génétiques dans ce domaine ont permis de mettre en évidence des gènes de susceptibilité dont l'intérêt pratique reste à démontrer (192).

### V.6.3. Sténose de l'artère rénale

Pour la recherche d'une HTA associée à une sténose de l'artère rénale, les signes d'orientation sont notamment (193,194) :

- HTA du sujet jeune d'apparition récente et symptomatique ;
- asymétrie rénale chez un patient hypertendu ;
- altération de la fonction rénale sous un antihypertenseur et notamment un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA-II) ;
- HTA réfractaire chez un sujet fumeur ;
- HTA chez un patient polyvasculaire ;
- dégradation progressive de la fonction rénale chez un patient polyvasculaire ;
- œdème aigu du poumon à répétition, notamment chez le sujet âgé.

L'étude des paramètres de l'équation de Krijnen (âge, tabagisme, sexe masculin, localisation athéromateuse, début récent de l'HTA, obésité, souffle abdominal, hypercholestérolémie, créatininémie) permet d'estimer le risque *a priori* de sténose de l'artère rénale chez un individu donné (193).

Le dépistage sera effectué chez les patients réellement à risque et uniquement si une revascularisation est envisagée en cas de positivité du dépistage (194).

L'existence d'une sténose ne nécessite pas toujours une revascularisation dont les indications actuelles ne sont pas clairement établies, mais dont le but est d'abord le sauvetage rénal (protection néphronique) et plus rarement le contrôle tensionnel car la revascularisation ne permet que très rarement la guérison de l'HTA (195). L'indication de la revascularisation nécessite un recours à une équipe spécialisée.

### V.6.4. Hyperaldostéronisme primaire

La recherche d'hyperaldostéronisme primaire est justifiée essentiellement devant l'existence d'une hypokaliémie chez un hypertendu traité (seuil : < 3,6 mmol/l) ou pas (seuil : < 3,9 mmol/l) par un diurétique. Cette recherche est d'autant plus indiquée si l'HTA est accompagnée d'une atteinte des organes cibles (hypertrophie ventriculaire gauche et/ou microalbuminurie) et qu'elle est réfractaire au traitement. L'évaluation d'un patient à la recherche d'un hyperaldostéronisme primaire fait aussi habituellement appel à une équipe spécialisée.

### V.6.5. Syndrome des apnées du sommeil

Le syndrome des apnées du sommeil est de plus en plus reconnu comme une situation associée à une HTA.

Environ 2 % des femmes et 4 % des hommes ont un syndrome des apnées du sommeil défini comme un index d'apnées/hypopnées  $\geq 5$  et un endormissement diurne (196).

Environ 60 % des sujets ayant un syndrome des apnées du sommeil sont hypertendus (197).

Il y a une relation directe entre la prévalence de l'HTA et le score d'apnées-hypopnées (nombre d'hypopnées ou d'apnées par heure), même chez les patients non obèses (198).

La présence du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) est un facteur de risque d'HTA (199) et de pathologie cardio-vasculaire (200).

Ainsi, dans la *Wisconsin Sleep Cohort Study*, parmi les 641 sujets normotendus suivis 4 ans, 3 fois plus de sujets ayant un index d'apnées-hypopnées  $> 15$  sont devenus hypertendus comparés à ceux n'ayant aucune anomalie du sommeil (199).

Une revue de la littérature plus ancienne suggère que 35 % des hypertendus dits *non dippers* (PA durant le sommeil ne baissant pas ou de moins de 10 %) ont des apnées du sommeil (201).

Le SAOS est plus particulièrement retrouvé chez les patients ayant une HTA réfractaire, définie par une pression artérielle  $> 140/90$  mmHg malgré un traitement associant au moins trois médicaments antihypertenseurs (202).

La ventilation non invasive administrée pour corriger l'hypoxie associée aux apnées du sommeil favorise souvent une réduction de la pression artérielle au moins à court terme, même si elle est parfois limitée (203).

Cependant, l'appareil de CPAP (appareil d'assistance ventilatoire non invasive) n'est pas toujours bien toléré et l'effet à long terme de cette prise en charge sur la pression artérielle ne semble pas avoir été clairement établi, (203), (204).

### V.6.6. HTA iatrogènes ou toxiques

Il faut systématiquement rechercher une cause toxique ou iatrogène devant toute HTA. Certaines causes sont bien admises ; d'autres ont été identifiées plus récemment (indinavir) (205).

Causes iatrogènes ou toxiques d'HTA (liste non exhaustive) :

- AINS ;
- corticoïdes ;
- contraception œstro-progestative ;
- antiépileptiques (206) ;
- ciclosporine ;
- tacrolimus ;
- vasoconstricteurs nasaux ;
- indinavir ;
- alcool ;
- ecstasy, amphétamines, cocaïne ;
- réglisse.

## VI. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

### VI.1. Traitement de l'HTA : généralités

Le but du traitement antihypertenseur est de réduire la mortalité et la morbidité cardio-vasculaires, d'éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale chez les hypertendus non

insuffisants rénaux – notamment les sujets particulièrement à risque comme les diabétiques –, de retarder l'insuffisance rénale chronique terminale chez les sujets initialement insuffisants rénaux et de réduire le risque de démence.

L'HTA n'est qu'un des aspects du risque cardio-vasculaire, il est donc indispensable d'avoir une approche globale vis-à-vis des autres facteurs de risque cardio-vasculaire pour un patient donné.

Après mesure de la PA et estimation du niveau de risque cardio-vasculaire global d'un patient, le traitement antihypertenseur combinant mesures hygiéno-diététiques et traitement médicamenteux peut être envisagé.

## **VI.2. Objectifs thérapeutiques**

### **Recommandations internationales actuelles**

Dans tous les cas, toutes les recommandations prennent en compte à la fois le risque cardio-vasculaire estimé et les chiffres de PA pour adapter la stratégie thérapeutique.

**Tableau 6.** Indications du traitement pharmacologique selon les *guidelines* internationaux.

	<b>Seuils d'intervention</b>	<b>Objectifs tensionnels</b>
<b>ESH/ESC 2003</b> <b>Europe</b> <b>(17)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PA normale haute (130-139/85-89 mmHg)</b> : si il existe des antécédents d'AVC (Progress, Lancet 2001), de maladie coronarienne (HOPE) (207), de diabète (208) ou patients à risque cardio-vasculaire élevé (20-30 % à 10 ans) ou très élevé (&gt; 30 % à 10 ans) : mise en route immédiate d'un traitement médicamenteux.</li> <li>• <b>HTA grade 1 ou 2 (140-179/90-109 mmHg)</b> : traitement médicamenteux immédiatement si risque CV élevé (20-30 % à 10 ans) ou très élevé (&gt; 30 % à 10 ans) et après au moins 3 mois d'observation si risque modéré (15 à 20 % à 10 ans).</li> <li>• Si après 3 mois de surveillance, persistance d'une HTA grade 1 (140-159/90-99 mmHg) et si risque faible (&lt; 15 % à 10 ans) : décision de débiter un traitement médicamenteux prise en concertation avec le patient.</li> <li>• <b>HTA grade 3 (180/110 mmHg et plus)</b> : traitement immédiat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PA &lt; 130/80 mmHg chez les patients ayant un diabète</li> <li>• PA &lt; 140/90 mmHg chez les autres patients</li> </ul>
<b>JNC VII 2003</b> <b>États-Unis</b> <b>(14)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PA ≥ 130/80 mmHg</b> chez les patients ayant un diabète ou une insuffisance rénale</li> <li>• <b>PA ≥ 140/90 mmHg</b> chez les autres patients.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PA ≥ 130/80 mmHg chez les patients ayant un diabète ou une insuffisance rénale</li> <li>• PA ≥ 140/90 mmHg chez les autres patients.</li> </ul>
<b>BH- IV 2004</b> <b>Grande-Bretagne</b> <b>(15)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PA : 140-159/90-99 mmHg</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ et atteinte des organes cibles ou complications cardio-vasculaires ou diabète ou risque calculé &gt; 20 % à 10 ans : traitement après surveillance de 3 mois</li> <li>○ sinon : surveillance mensuelle.</li> </ul> </li> <li>• <b>PA ≥ 160/100 mmHg</b> persistante (si existence d'atteinte des organes cibles ou de complications cardio-vasculaires ou de diabète : évaluer sur 3-4 semaines ; sinon : évaluer sur 4-12 semaines).</li> <li>• <b>PA &gt; 180/110 mmHg</b> : traitement (évaluer sur 1-2 semaines sauf si HTA maligne).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 140 et ≤ 85 mmHg : pour la plupart des patients.</li> <li>• &lt; 130/80 mmHg : si diabète ou complications cardio-vasculaires ou insuffisance rénale.</li> </ul>
<b>NHF 2004</b> <b>Australie</b> <b>(16)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PA : 140-180/90-110 mmHg</b> confirmée et atteinte des organes cibles ou complications cardio-vasculaires ou diabète ou sujets aborigènes, de l'île Torres Strait, sujet Maori ou des îles du Pacifique ou risque élevé (15-20 %) ou très élevé (&gt; 20 % à 10 ans) : traitement.</li> <li>• <b>PA ≥ 140/90 mmHg</b> persistante et risque modéré (10-15 %).</li> <li>• <b>PA ≥ 150/95 mmHg</b> persistante et risque léger (10 % et moins).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PA &lt; 125/75 mmHg chez les patients ayant une protéinurie &gt; 1 g/24 h.</li> <li>• PA &lt; 130/85 mmHg chez les patients de moins de 65 ans ou diabétiques ou insuffisants rénaux ou protéinurie &lt; 1 g/24 h.</li> <li>• PA &lt; 140/90 mmHg chez les patients de 65 ans et plus</li> </ul>

**En conclusion**, niveau de pression artérielle, comorbidités et risque individuel conditionnent la prise en charge du patient.

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

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

### VI.3. Moyens thérapeutiques

#### VI.3.1. Mesures hygiéno-diététiques

Ces mesures ont déjà été développées dans les RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA parues en 2000.

Il peut être intéressant d'analyser les informations parues ces dernières années dans ce domaine.

Dans l'essai randomisé **PREMIER** (48) les effets de 3 types d'interventions non pharmacologiques comportant :

- soit des conseils (entretien pendant 30 minutes, n = 273), groupe « conseils » ;
- soit une intervention visant à modifier le comportement des patients : réduction pondérale, augmentation de l'activité physique, réduction des apports sodés et des apports d'alcool (n = 268), groupe « intervention » ;
- soit l'intervention précédente associée au régime DASH : consommation de fruits et légumes, produits pauvres en graisse, réduction des apports en graisses saturées (n = 269), groupe « intervention et DASH »,

ont été comparés sur 6 mois chez des patients hypertendus (grade I : PAS : 140-159 mmHg ; PAD : 90-95 mmHg) et des patients normotendus ayant une PA suboptimale (PAS : 120-139 mmHg ; PAD : 80-89 mmHg).

La prévalence de l'HTA était de 38 % initialement, mais à 6 mois elle était significativement différente dans les 3 groupes : 26 % dans le groupe « conseils », 17 % dans le groupe « intervention » et 12 % dans le groupe « intervention et DASH ».

Parmi les patients hypertendus initialement, 52 % sont restés hypertendus à 6 mois dans le groupe « conseils », 34 % dans le groupe « intervention » et 23 % dans le « intervention et DASH » (seules les différences entre les groupes « intervention » avec ou sans DASH et le groupe « conseils » sont significatives).

#### — *L'augmentation de l'activité physique*

Elle peut réduire la PA sans nécessairement modifier le poids.

Une méta-analyse de 54 essais thérapeutiques (2 419 patients) rapporte que l'exercice physique aérobic permet une réduction de 3,9 mmHg (IC 95 % : 2,72-4,97) PAS/2.6 mmHg (1,81-3,35) PAD (209).

Cet effet est indépendant de l'intensité de l'exercice, cependant l'efficacité de l'exercice physique semblait quantitativement moins importante dans les études dont la durée était supérieure ou égale à 24 semaines.

Selon les recommandations internationales (cf. *tableau*) :

**Le JNC VII** (14) recommande une activité physique d'au moins 30 minutes par jour, presque tous les jours.

**L'ESH/ESC** (17) recommande une activité physique régulière, telle que la natation ou le jogging, durant 30 à 45 minutes, 3 à 4 fois par semaine (210), notamment parce que la forme physique est un facteur pronostique indépendant de la mortalité chez les hommes (211).

**Le BHS-IV (15)** recommande une activité physique régulière, de type aérobie et adaptée aux capacités du patient. En cas d'hypertension sévère ou mal contrôlée, les efforts physiques intenses sont déconseillés et seront reportés une fois l'HTA contrôlée. L'activité physique apparaît exercer un effet protecteur important contre la mortalité cardio-vasculaire. La diminution du risque cardio-vasculaire semble plus importante si l'on compare activité physique modérée *versus* absence d'activité physique (sédentarité) par rapport à activité physique soutenue *versus* activité physique modérée.

Mais cet effet protecteur disparaît quand l'activité physique est arrêtée. Il est proposé d'effectuer un exercice aérobie régulier type « marche rythmée » durant au moins 30 minutes, 3 fois par semaines au minimum.

**Les recommandations canadiennes 2004 (49)** recommandent de faire des exercices pendant 30 à 45 minutes tous les jours de la semaine, maintenir un poids idéal et recourir à des stratégies de perte de poids faisant appel à une approche pluridisciplinaire, limiter la consommation d'alcool à 2 verres par jour et ne pas dépasser 14 verres par semaine chez l'homme et 9 verres par semaine chez la femme, suivre un régime pauvre en graisse et en cholestérol, riche en fruits et légumes et composé de produits laitiers allégés, et maintenir un apport suffisant en calcium, en potassium, en magnésium, restreindre l'apport en sel entre 65 et 100 mmol/jour chez les patients hypertendus, envisager des mesures de gestion du stress chez certains patients et enfin l'arrêt du tabagisme.

— *La réduction de l'apport sodé*

Une réduction de l'apport sodé jusqu'à environ 100 mmol/jour (soit 6 grammes de sel) peut faciliter le contrôle tensionnel chez le patient hypertendu afin de réduire le nombre de médicaments antihypertenseurs (TONE) (212).

Elle peut aussi avoir un effet favorable chez les sujets en surpoids en réduisant les événements cardio-vasculaires (213,214).

Certaines méta-analyses incluant des essais de très courtes durées (en moyenne 8 à 14 jours, parfois 5 jours) ou évaluant des modifications d'apport sodé peu réalistes (passage abrupt de 20 g/j à moins d'1g/j) ont été publiées (215,216).

Une méta-analyse plus récente portant sur des essais randomisés et contrôlés au cours desquels la réduction sodée n'excédait pas 2,5 g/j a été menée.

Dans les études incluses, il n'y avait pas de traitement concomitant, et leur durée était au moins de 4 semaines.

Finalement 28 études ont été sélectionnées : 17 essais dont la durée allait de 4 semaines à 1 an chez 734 patients hypertendus (dont 9 essais en double insu et 7 en simple insu) et 11 essais chez le normotendu.

Chez les sujets hypertendus, la natriurèse des 24 h est passée de 161 à 87 mmol/j : la baisse moyenne de la PA était de - 5,0/2,8 mmHg ( $p < 0,001$ ). Il existait une relation entre l'intensité de la réduction de l'apport sodé (estimé par la natriurèse) et la baisse de la PA : une réduction de 100 mmol/j de sodium correspondait à une baisse de 7,1/3,9 mmHg ( $p < 0,001$ ) (217).

Lorsque l'apport de sel a été plus précisément quantifié, une relation positive a été retrouvée entre l'apport de sel et la mortalité cardio-vasculaire, au moins chez les sujets en surpoids (213).

Il ne peut être exclu que des apports sodés très faibles induisent une stimulation du système rénine-angiotensine et puissent être délétères sur le plan cardio-vasculaire. Il est donc probablement utile de recommander une réduction modérée mais non drastique des apports sodés.



Selon les recommandations internationales :

**Le JNC VII** (14) recommande de ne pas dépasser un apport sodé de 100 mmol/j (soit 6 g de chlorure de sodium/j équivalent à 2.4 g de sodium/j).

Les recommandations européennes **ESH/ESC** (17), proposent d'indiquer aux patients de ne pas resaler les aliments à table, d'éviter les aliments trop salés, notamment les préparations alimentaires industrielles.

**Selon le BHS-IV** (15), il est recommandé de conseiller à tout patient hypertendu une réduction des apports sodés (< 100 mmol/jour soit < 6 g de chlorure de sodium /jour), par oral mais aussi par écrit en lui procurant des conseils pratiques et des outils pour l'aider à modifier ses habitudes alimentaires (cf. annexe : liste des principaux aliments et leur taux de sel).

— *La réduction pondérale*

La réduction pondérale favorise également une diminution de la PA, que le poids idéal soit atteint ou non. La diminution moyenne de PA par kg perdu est de 1,6/1,1 mmHg, soit 5-20 mmHg pour 10 kg de perte pondérale (218,219).

Selon les recommandations internationales :

Les recommandations **du JNC VII** (14) sont : maintenir un poids normal (indice de masse corporelle : 18,5 à 24,9 kg/m<sup>2</sup>).

Les recommandations européennes **ESH/ESC** (17), soulignent que la réduction pondérale chez les sujets en surpoids contribue à la réduction de la pression artérielle.

**Le BHS-IV** (15) recommande de maintenir un poids normal (IMC compris entre 20 et 25 kg/m<sup>2</sup>).

— *La consommation d'alcool*

Dans les études d'observation, il existe une relation linéaire entre la consommation d'alcool et la pression artérielle (220).

Par ailleurs, une consommation d'alcool excessive est aussi un facteur de risque d'AVC (221).

L'excès d'apport d'alcool réduit également l'efficacité des traitements antihypertenseurs, ce qui peut entraîner des élévations tensionnelles et des HTA réfractaires (222).

La réduction des apports d'alcool est un moyen thérapeutique utile, même si elle ne permet pas, dans tous les essais, de réduire la PA (223). La réduction moyenne de PA observée est de 2 à 4 mmHg pour une réduction de la consommation d'alcool allant de 29 % à 100 %. Il a été mis en évidence une relation entre le pourcentage de réduction de la consommation d'alcool et la réduction des chiffres tensionnels (224).

À l'inverse, dans une étude récente menée chez 14 125 hommes hypertendus (suivi : 75 710 personnes-année), il a été montré que l'apport modéré d'alcool était associé à une réduction de la mortalité cardio-vasculaire et de la mortalité totale ; la réduction du risque de décès cardio-vasculaire était de 0,83 pour les sujets buvant au moins une fois par mois de l'alcool, 0,61 au moins 1 fois par semaine et 0,56 au moins 1 fois par jour (quel que soit l'alcool considéré) (225).

Selon les recommandations internationales :

**Le JNC VII** (14) recommande de ne pas dépasser 2 verres d'alcool par jour chez les hommes et 1 verre par jour chez les femmes.

Les recommandations européennes **ESH/ESC** (17) sont de ne pas consommer plus de 20 g à 30 g d'éthanol par jour chez l'homme et 10 g à 20 g par jour chez la femme.

**Le BHS-IV** (15) recommande de limiter les apports d'alcool à 3 verres au plus chez l'homme et 2 verres chez la femme par jour.

— *Tabac (cf. chapitre spécifique infra)*

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

Cependant, le tabagisme est un facteur de risque cardio-vasculaire majeur démontré qui se surajoute aux autres, et à ce titre, il est essentiel d'obtenir un sevrage tabagique chez les fumeurs. Il est indispensable de prendre en charge les patients lors de leur sevrage, notamment pour éviter ou réduire les prises de poids parfois importantes, qui peuvent aggraver une HTA (226).

Des recommandations de bonne pratique sur le sevrage tabagique ont été éditées par l'Afssaps en 2003 (227) qui indiquent notamment qu'il faut toujours évaluer la dépendance à la nicotine par un test de Fagerstrom, dépister un alcoolisme concomitant, rechercher d'éventuels troubles anxieux et dépressifs, et une addiction au cannabis. Les approches thérapeutiques ayant fait la preuve de leur efficacité sont le traitement nicotinique de substitution, le bupropion LP, toujours associés à un suivi et à un accompagnement psychologique (cf. publication Afssaps <http://afssaps.sante.fr>).

### **Autres mesures**

— *L'apport de potassium*

Il pourrait réduire la PA de manière modérée mais ceci n'a pas toujours été retrouvé dans tous les essais. Une méta-analyse suggère que la baisse tensionnelle associée à un apport de 60 à 120 mmol/jour de potassium est de 4,4/3,5 mmHg chez l'hypertendu (228). Tout comme le régime DASH, l'apport de potassium semble plus efficace chez la personne d'origine africaine (229).

— *La supplémentation à dose importante par oméga-3*

Elle pourrait également réduire la PA chez l'hypertendu (230).

Une diminution de la PA a également été décrite avec les acides gras mono-insaturés (huile d'olive) (231) tout comme l'apport protéique élevé (232) et la gestion du stress (233).

**Tableau 7.** Mesures hygiéno-diététiques : recommandations internationales.

	<b>Tabac</b>	<b>Réduction apport sodé</b>	<b>Activité physique</b>	<b>Réduction du poids</b>	<b>Alcool</b>	<b>Conseils diététiques</b>
JNC VII 2003 (14)	Arrêt du tabac	Limiter l'apport sodé à 6 g/j	Activité physique aérobie régulière : au moins 30 min/j plusieurs jours par semaine	Maintenir l'IMC entre : 18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup>	Limiter la consommation à 2 verres/j chez l'homme et 1 verre/j chez la femme	Régime DASH
ESH/ESC 2003 (17)	Arrêt du tabac	Diminuer la consommation de sel	Activité physique aérobie régulière : au moins 30 à 45 min/j 3 à 4 fois/sem	Réduction du poids	Limiter à 20-30 g/j d'éthanol chez les hommes et 10-20 g/j d'éthanol chez les femmes	Régime riche en fruits et légumes et pauvre en graisse totale et saturée
NICE 2004 (101)	Arrêt du tabac	Limiter l'apport sodé à 6 g/j	Activité physique 30 à 60 min/j, 3 à 5 fois/sem		Limiter la consommation à 21 verres/sem chez l'homme et 14 verres/sem chez la femme	Régime pauvre en calories
BHS-IV 2004 (15)	Arrêt du tabac	Limiter l'apport sodé à 6 g/j (100 mmol/j)	Activité physique aérobie régulière : au moins 30 min/j	Maintenir IMC entre 20 à 25 kg/ m <sup>2</sup>	Limiter la consommation à 21 verres/sem chez l'homme et 14 verres/sem chez la femme	Régime DASH : fruits, légumes, pauvre en graisses insaturées
<i>Canadian recommendations</i> 2004 (49)	Arrêt du tabac	Limiter l'apport à 65 à 100 mmol/j	Activité physique 30 à 45 min/j, 3 à 5 j/sem	Maintenir le poids dans les normes d'IMC : 18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup>	Limiter la consommation à 2 verres/j ou moins soit 14 verres/sem chez l'homme et 9 verres/sem chez la femme	Régime DASH : fruits, légumes, pauvre en graisse
Australie 2004 (16)	Arrêt du tabac	Apport sodé < 120 mg sodium/j	Activité physique aérobie régulière : au moins 30 min/j durant au moins 5j/sem	Maintenir IMC inférieur à 25 kg/ m <sup>2</sup> et la circonférence abdominale : ≤ 94 cm homme ≤ 80 cm femme	Limiter la consommation à 2 verres/j chez l'homme et 1 verre/j chez la femme	Régime riche en fruits et légumes et pauvre en graisse totale et saturée

### VI.3.2. Traitements médicamenteux

#### — *Classes médicamenteuses*

Au cours de ces 5 dernières années, des essais thérapeutiques majeurs utilisant des médicaments antihypertenseurs ont été publiés. Ces essais concernaient principalement les populations suivantes :

- hypertendus représentant la population des hypertendus vus en Amérique du Nord (ALLHAT) ou en Australie (ANBP2) ;
- hypertendus âgés voire très âgés (SCOPE, HYVET-pilot) ;
- sujets ayant déjà présenté un AVC qu'ils soient hypertendus ou non (PROGRESS) ;
- hypertendus à risque cardio-vasculaire élevé (LIFE, VALUE) ;
- sujets à haut risque cardio-vasculaire qu'ils soient hypertendus ou non (HOPE) ;
- coronariens qu'ils soient hypertendus ou non (EUROPA, INVEST) ;
- diabétiques (IDNT, IRMA2, RENAAL, STENO-2, DIABHYCAR, Captopril Prevention Project, CALM) ;
- insuffisants rénaux non diabétiques (AASK, COOPERATE).

Des nouvelles classes thérapeutiques (ARA II : LIFE, VALUE, SCOPE ; IEC : ANBP2, ALLHAT ; inhibiteurs calciques : INSIGHT) ont ainsi pu être comparées aux classes plus anciennes (bêta-bloquants/diurétiques).

Plusieurs méta-analyses et des recommandations internationales sur l'HTA, américaine (JNC VII), australienne, et européenne (ESC/ESH) ont également été publiées.

L'ensemble de ces données a été analysé non pas pour définir le traitement optimal de l'hypertension artérielle, mais le traitement initial le plus rationnel pour un patient donné, tant il est vrai que 7 patients sur 10 nécessitent au moins une bithérapie pour obtenir un contrôle tensionnel. Il faut également noter que l'immense majorité de ces essais n'a pas été réalisée en France et que le risque cardio-vasculaire des patients inclus dans ces essais était le plus souvent très supérieur à celui des patients français ayant les mêmes caractéristiques.

#### — *Essais thérapeutiques majeurs dans l'HTA essentielle*

**ALLHAT** (3) est l'essai thérapeutique randomisé contrôlé en double aveugle de plus grande taille dans le domaine de l'HTA. Le but de cette étude était d'évaluer si les « nouveaux » antihypertenseurs (inhibiteurs calciques, IEC et alpha-bloquants) apportaient une protection cardio-vasculaire supérieure à celle apportée par les anti-hypertenseurs classiques (dans cette étude : le diurétique chlorthalidone). Cette étude s'est déroulée sur une période de 8 ans de 1994 à 2002.

Initialement, 33 357 patients hypertendus ont été randomisés pour recevoir un traitement à base de chlorthalidone, amlodipine, lisinopril ou l'alpha-bloquant doxazosine. Le suivi moyen a été de 4.9 ans. Les patients inclus avaient 55 ans ou plus et avaient au moins un autre facteur de risque cardio-vasculaire. Environ la moitié des patients étaient des femmes et environ un tiers étaient afro-américains. Par ailleurs, un tiers des patients étaient diabétiques.

Après 1 an de suivi, le groupe doxazosine a été arrêté devant la constatation d'un sur-risque de pathologie coronarienne (+ 25 %) et d'insuffisance cardiaque (+ 100 %). La comparaison finale a donc été faite sur les 3 autres groupes.

Les principaux résultats : il n'y a pas eu de différence entre chlorthalidone *versus* lisinopril et chlorthalidone *versus* amlodipine pour le critère principal (décès d'origine cardio-vasculaire et infarctus non fatals), et pour le décès toutes causes confondues.

On notait cependant que l'incidence de l'insuffisance cardiaque était significativement plus élevée dans le groupe amlodipine (*vs* groupe chlorthalidone : + 38 %) et ceci restait vrai pour tous les sous-groupes analysés (âge < 65 ou > 65 ans, hommes et femmes, personnes d'origine africaine, et patients diabétiques).

Dans le groupe lisinopril par rapport au groupe chlorthalidone, l'incidence des événements cardio-vasculaires était plus élevée (+ 10 %,  $p < 0,001$ ). Ceci était également vrai pour les sous-groupes suivants : sujets de 65 ans et plus, hommes et femmes, personnes d'origine africaine ou pas, patients diabétiques et non-diabétiques). L'incidence des AVC était aussi plus élevée (+ 15 %,  $p = 0,02$ ), ceci était également vrai pour les sous-groupes suivants : femmes et personnes d'origine africaines mais pas pour les personnes d'origine non africaine et non-diabétiques) et l'incidence des insuffisances cardiaques était plus élevée (+ 19 %,  $p < 0,001$ ) (ce qui a été observé dans tous les sous-groupes).

La comparaison amlodipine *versus* lisinopril n'était pas prévue au protocole ; cependant, on pouvait noter que l'incidence des AVC (+ 16,7 %), des saignements gastro-intestinaux (+ 20,0 %), des hospitalisations pour angor (+ 14,3 %) et des artériopathies des membres inférieurs (+ 27,0 %) était plus élevée dans le groupe lisinopril que dans le groupe amlodipine, alors que l'incidence de l'insuffisance cardiaque (+ 17,2 %) était plus élevée sous amlodipine que sous lisinopril (aucune comparaison n'a été faite, mais ces différences étaient possiblement significatives). On notait plus d'hyperglycémies et de cas de diabète dans le groupe chlorthalidone que dans les 2 autres groupes (surtout lisinopril).

Les limites méthodologiques de cette étude ont été largement discutées dans la littérature, notamment :

- l'arrêt des médicaments antérieurs sans période de *wash-out* qui peut avoir précipité une insuffisance cardiaque compensée jusque-là ;
- l'absence de revue par un comité des événements survenus pendant l'étude ;
- l'absence de données de suivi concernant 800 patients perdus de vue (dont les caractéristiques étaient différentes des patients non perdus de vue) ;
- l'existence d'une différence de pression artérielle persistante entre les 3 groupes finalement analysés ;
- l'utilisation d'associations thérapeutiques peu logiques (et donc peu utilisées en pratique courante) et plus adaptées pour contrôler la PA chez des patients sous diurétiques que sous IEC.

**Étude ANBP2 (4)** : dans cette étude australienne effectuée en ouvert, 6 083 hypertendus de 65 à 84 ans ont été inclus et randomisés pour recevoir un traitement à base d'IEC ou de diurétique thiazidique (l'IEC recommandé était l'énalapril et le diurétique recommandé était l'hydrochlorothiazide).

Le suivi médian a été de 4,1 ans. La moitié des patients étaient des femmes, l'âge moyen était de 72 ans, la pression artérielle moyenne initiale de 168/91 mmHg ; 8 % étaient coronariens, environ 5 % avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébral et 8 % étaient diabétiques. Durant le suivi, la pression artérielle était similaire dans les 2 groupes (à la cinquième année : - 26/12 mmHg dans les 2 groupes).

L'incidence du critère combiné principal (événements cardio-vasculaires ou décès) était de 56,1 événements/1 000 patients-années dans le groupe IEC et 59,8 événements/1 000 patients-années dans le groupe diurétique (RR : 0,89,  $p = 0,05$ ).

L'incidence des autres événements (angine de poitrine, accidents vasculaires cérébraux, insuffisance cardiaque notamment) était similaire dans les 2 groupes.

L'incidence des infarctus du myocarde était plus basse dans le groupe IEC (4,7 *versus* 6,7 décès-événements/1 000 patients-années,  $p = 0,04$ ). Il y avait un taux d'accidents vasculaires cérébraux fatals supérieur dans le groupe IEC par rapport au groupe diurétique [RR : 1,95 (1,04-3,50),  $p = 0,04$ ].

En fait, il n'y avait pas de différence lorsque seules les femmes étaient considérées ; cependant, dans le groupe des hommes, la différence était nettement en faveur de la stratégie à base d'IEC (critère principal : événements cardio-vasculaires ou décès : RR : 0,83 (0,71-0,97,  $p = 0,02$ ).

**Étude INSIGHT (234) :** 6 321 patients hypertendus (PA  $\geq$  150/95 mmHg ou  $\geq$  160 de PAS) de 55 à 80 ans à haut risque cardio-vasculaire ont été randomisés pour recevoir soit un inhibiteur calcique, de la nifédipine à libération prolongée 30 mg (nifédipine GITS) soit un diurétique (hydrochlorothiazide 25  $\mu$ g + amiloride 2,5 mg = co-amiloride). La question était similaire à celle posée dans l'étude ALLHAT : la nifédipine apporte-t-elle un bénéfice supérieur à celui apporté par le diurétique ?

Les patients inclus devaient également avoir un des facteurs de risque suivants : hypercholestérolémie, tabagisme actif, diabète, des antécédents familiaux d'infarctus avant l'âge de 50 ans ou une hypertrophie ventriculaire gauche. Ils ont été suivis environ 4 ans.

La pression artérielle était similaire dans les 2 groupes tout au long de l'étude. Ceci a été confirmé dans un sous-groupe de patients qui ont eu une mesure de la PA par MAPA sur 24 h (235).

Le résultat principal de cette étude a été l'absence de différence significative de mortalité et la morbidité cardiovasculaire entre les 2 groupes.

**Étude LIFE (2) :** 9 193 patients hypertendus (PAS de 160 à 200 mmHg ; PAD de 95 à 115 mmHg) de 55 à 80 ans ayant une hypertrophie ventriculaire gauche définie par des critères électrocardiographiques ont été randomisés pour recevoir un ARA II, le losartan (éventuellement associé à un diurétique thiazidique) ou un bêta-bloquant, l'aténolol (éventuellement associé à un diurétique thiazidique). La question posée était de savoir si un ARA II, ici le losartan, apportait un bénéfice cardio-vasculaire supérieur à celui d'un antihypertenseur classique, l'aténolol. Le suivi moyen a été de 4,8 ans. La pression artérielle initiale était de 174/98 mmHg. Elle était similaire dans les 2 groupes initialement et pendant toute l'étude. La stratégie à base de losartan s'est révélée plus efficace sur le critère d'évaluation principal (critère composite : mortalité cardio-vasculaire, AVC, et infarctus réduits de - 13 %,  $p = 0,02$ ) par rapport au groupe aténolol. La différence en faveur du losartan était surtout importante pour l'incidence des AVC, réduite de - 25 % ( $p = 0,001$ ).

L'incidence des événements indésirables en rapport avec les médicaments de l'étude était de façon significative plus importante dans le groupe aténolol (de l'ordre de 10 % sous aténolol et 5 % sous losartan,  $p < 0,001$ ).

Les résultats indiquent que le losartan, à PA similaire, apporte une protection cardio-vasculaire significativement plus marquée que l'aténolol, notamment concernant les risques d'AVC chez les patients hypertendus porteurs d'une hypertrophie ventriculaire gauche électrique.

**Étude VALUE (9) :** 15 245 patients hypertendus de plus de 50 ans, à haut risque cardio-vasculaire (45 % d'antécédents d'angine de poitrine, 20 % d'antécédents d'AVC, 14 % d'artériopathies des membres inférieurs) ont été randomisés pour recevoir soit un traitement à base d'un ARA II, le valsartan (dose progressivement portée de 80 mg à 160 mg, puis adjonction d'hydrochlorothiazide à 12,5 mg puis à 25 mg, puis adjonction d'un autre anti-hypertenseur si nécessaire), soit un traitement à base d'amlodipine (dose progressivement portée de 5 mg à 10 mg, puis adjonction d'hydrochlorothiazide à 12,5 mg puis à 25 mg, puis adjonction d'un autre anti-hypertenseur si nécessaire).

La question posée était de savoir si un ARA II, ici le valsartan, apportait un bénéfice cardio-vasculaire supérieur à celui d'un antihypertenseur largement prescrit, l'amlodipine.

Le suivi a été de 4,2 ans. La pression artérielle atteinte était de 139/79 mmHg dans le groupe valsartan et 137/77 mmHg dans le groupe amlodipine ( $p < 0,001$ ).

Tout au long de l'étude, la PA a été légèrement supérieure de 1,5 à 4 mmHg dans le groupe valsartan, ce qui rend quasiment impossible toute évaluation des bénéfices respectifs des médicaments employés.

Il n'y a pas eu de différence concernant le critère d'évaluation principal (morbidité et mortalité cardio-vasculaires : 25,5 % vs 24,7 % à 10 ans) et le nombre de décès

cardiovasculaire (9,2 % dans les 2 groupes) ou le nombre de décès total (11,0 % vs 10,8 %).

Cependant, un nombre plus important de patients dans le groupe valsartan a présenté un AVC (4,2 % vs 3,7 %,  $p = 0,08$ ) ou un infarctus du myocarde (11,4 % vs 9,6 %,  $P = 0,02$ ). À l'inverse, moins de patients du groupe valsartan ont présenté un diabète de novo (13,1 % vs 16,4 %,  $p < 0,0001$ ).

Dans le groupe valsartan, le sur-risque possible d'AVC peut être expliqué par la différence de PA dans les 2 groupes pendant l'étude, mais cette explication est peut-être moins pertinente pour le risque d'infarctus du myocarde. Il est à noter que la plus grande partie du sur-risque d'infarctus du myocarde et d'AVC a été observée au cours des 6 premiers mois (+ 63 % d'AVC). La PA dans le groupe valsartan était pourtant contrôlée de façon satisfaisante (149,2/84,8 mmHg au cours des 3 premiers mois, 143,2/82,1 mmHg entre 3 et 6 mois), mais elle était mieux contrôlée dans le groupe amlodipine (respectivement : 145,4/82,6 mmHg et 140,9/80,4 mmHg).

Les résultats indiquent qu'une différence de PA qui peut être jugée relativement faible sur le plan clinique (de l'ordre de + 3/2 mmHg), mais très significative sur le plan statistique était associée à un sur-risque cardio-vasculaire réel dans cette population à haut risque cardio-vasculaire (le taux d'événements cardio-vasculaires observés dans cette étude était d'environ 25 % à 10 ans). Ils suggèrent donc que chaque millimètre de mercure compte en terme de prévention cardio-vasculaire chez le patient à haut risque cardio-vasculaire. La différence de PA entre les 2 groupes ne permet pas de comparer de manière adéquate la protection cardiovasculaire du valsartan et de l'amlodipine.

#### — Méta-analyses

Compte-tenu de l'abondance des essais thérapeutiques menés depuis 6-8 ans, un certain nombre de méta-analyses ont été faites pour comparer la protection cardiovasculaire des médicaments antihypertenseurs.

**Pahor et al.** (236) ont analysé les résultats de 9 essais thérapeutiques randomisés ayant au moins 100 patients et qui incluaient des inhibiteurs calciques en première intention (ABCD, CASTEL, FACET, INSIGHT, MIDAS, NICS-EH, NORDIL, STOP-2, VHAS). Aucun de ces essais ne portait sur l'effet d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. Le nombre de patients inclus était de 27 743 (plus de 120 000 patients-année). Comparés aux diurétiques, bêta-bloquants, IEC, antihypertenseurs centraux, et à pression artérielle similaire, les inhibiteurs calciques avaient un risque significativement plus élevé d'infarctus du myocarde (RR : 1,26 ; IC 95 % : 1,11-1,43,  $p = 0,0003$ ), d'insuffisance cardiaque (RR : 1,25 ; IC 95 % : 1,07-1,46,  $p = 0,005$ ) et d'événements cardio-vasculaires majeurs (RR : 1,10 ; IC 95 % : 1,02-1,18,  $p = 0,018$ ).

Il n'y avait pas de différence pour le risque d'AVC (tendance non significative plutôt en faveur des inhibiteurs calciques) et la mortalité toutes causes confondues. Le risque était similaire pour les dihydropyridines et les non-dihydropyridines.

**La Lowering Treatment Trialists' Collaboration** (237) a confirmé que le traitement actif antihypertenseur *versus* placebo permettait de réduire l'incidence des AVC et des événements cardio-vasculaires. Dans ce travail, l'effet des inhibiteurs calciques a été comparé à celui des autres classes thérapeutiques. Aucune différence significative concernant la protection cardio-vasculaire ou cérébrale n'a été trouvée. Une méta-analyse du même groupe, menée chez 161 341 patients inclus dans 29 essais thérapeutiques, concluait que l'effet bénéfique cardio-vasculaire provenait essentiellement de la baisse de la pression artérielle, le choix de la classe thérapeutique semblant moins important (238).

**Staessen** (239) a publié une méta-analyse portant sur 9 essais thérapeutiques contrôlés randomisés ayant inclus au moins 100 patients suivis au moins 2 ans (62 605 patients hypertendus) [UKPDS 38-39, STOP2, CAPPP, NORDIL, ALLHAT

(bras doxazosine), MIDAS, NICS, VHAS], afin d'évaluer les bénéfices cardio-vasculaires relatifs des traitements conventionnels (diurétiques, bêta-bloquants) et des nouveaux antihypertenseurs (inhibiteurs calciques, IEC, alpha-bloquant). Aucun de ces essais ne portait sur l'effet d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II. Comparés à une stratégie classique (diurétiques/bêta-bloquants), les médicaments « nouveaux » (IEC, inhibiteurs calciques) avaient la même efficacité sur le contrôle tensionnel et le même niveau de tolérance.

Les inhibiteurs calciques permettaient une protection supplémentaire concernant les AVC (- 13,5 %,  $p = 0,03$ ).

**Psaty et al.** ont conduit une méta-analyse en réseau permettant de comparer directement et indirectement des classes thérapeutiques différentes (240).

Ont été extraits 42 essais thérapeutiques dont les plus récents (période 1995-2002), portaient sur l'effet d'antihypertenseurs *versus* contrôle actif ou *versus* placebo sur les événements cardio-vasculaires (plus de 192 000 patients).

Le but de ce travail était essentiellement d'évaluer le bénéfice du traitement par diurétique par rapport au placebo et par rapport aux autres classes thérapeutiques.

La comparaison directe signifie que les traitements au sein d'une même étude ont été étudiés ; la comparaison indirecte veut dire que l'on a comparé des classes thérapeutiques, sans que celles-ci aient nécessairement été comparées dans un essai thérapeutique donné : à partir de 2 essais ayant en commun une option thérapeutique, on évalue ce qu'aurait été la comparaison entre des classes thérapeutiques ayant été évaluées contre la même option thérapeutique.

L'étude ALLHAT portant sur plus de 33 000 patients a été analysée séparément.

Sur une période de 3-4 ans, la réduction du risque avec le traitement actif *vs* placebo était significative : de 13 %-14 % (selon le modèle utilisé) pour l'insuffisance coronarienne, 31 %-32 % pour les AVC, 40 %-46 % pour l'insuffisance cardiaque, 16 % pour la mortalité cardio-vasculaire et 10 % pour la mortalité totale. Dans ce travail, les diurétiques à doses faibles (l'équivalent de 12,5 à 25 mg d'hydrochlorothiazide) n'étaient jamais inférieurs en termes de réduction du risque aux autres classes thérapeutiques (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 inclus) pour une réduction de la pression artérielle similaire, quels que soient les événements cardio-vasculaires considérés.

Les diurétiques à faible dose étaient significativement supérieurs aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion pour l'insuffisance cardiaque, les AVC et les maladies cardio-vasculaires ; ils étaient significativement supérieurs aux inhibiteurs calciques et aux bêta-bloquants pour les événements cardio-vasculaires ; ils étaient significativement supérieurs aux alpha-bloquants pour l'insuffisance cardiaque et les événements cardio-vasculaires.

Il n'y avait pas différence significative entre diurétiques à faible dose et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; cependant, il existait une tendance pour une efficacité plus importante des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II pour les AVC (RR : - 20 %,  $p = 0,16$ ) alors que la différence de pression artérielle systolique tendait à être plus importante sous diurétiques (- 4,9 mmHg,  $p = 0,08$ ).

**Au total**, on peut retenir de ces méta-analyses et essais thérapeutiques que la réduction de la pression artérielle semble plus importante que la classe thérapeutique utilisée, dans l'HTA essentielle. Les diurétiques n'ont jamais été inférieurs aux autres antihypertenseurs testés, en termes de protection cardio-vasculaire globale. Certaines classes thérapeutiques ou certains antihypertenseurs au sein d'une classe thérapeutique donnée peuvent avoir des effets cardio ou cérébroprotecteurs spécifiques. Ces différences, pour le patient hypertendu essentiel, restent probablement moins importantes que le niveau tensionnel atteint.



#### VI.4. HTA du sujet âgé et HTA systolique isolée : données de la littérature

Les essais chez les hypertendus âgés et chez ceux présentant une HTA systolique isolée ont été volontairement regroupés dans le même chapitre, car ils concernent souvent les mêmes patients et la problématique est donc très proche.

##### VI.4.1. HTA du patient âgé

Les essais thérapeutiques indiquent clairement que la réduction de la pression artérielle est bénéfique chez le sujet âgé (plus de 60 ans dans ces essais), permettant une réduction des décès (toutes causes confondues) de 12 % ( $p = 0,009$ ), des décès par AVC de 36 % ( $p < 0,001$ ), des AVC de 35 % ( $p < 0,001$ ) et des événements coronariens de 15 % ( $p = 0,036$ ) au moins jusqu'à l'âge de 80 ans. (241). Ces résultats ont été confirmés au cours des 10 dernières années.

**L'étude SCOPE** (6) indique que le traitement antihypertenseur au moins jusqu'à l'âge de 89 ans permet de réduire le risque d'AVC.

Dans cette étude prospective randomisée en double aveugle, 4 964 patients âgés de 70 à 89 ans, qui avaient une pression artérielle de 160-179/90-99 mmHg et un examen des fonctions supérieures normal (excluant une démence : MMSE  $\geq 24$ ), ont été inclus et randomisés pour recevoir un ARA II (ici le candesartan) ou un placebo.

Cependant, un traitement antihypertenseur actif supplémentaire pouvait être donné (et en pratique, 84 % des patients du groupe placebo ont reçu un traitement antihypertenseur).

En moyenne, les caractéristiques de ces patients étaient similaires dans les 2 groupes : âge moyen : 76 ans, 64 % de femmes, MMSE : 28,5, pression artérielle initiale : 166/90 mmHg, HTA systolique isolée : 30 %, antécédents d'AVC : 3,9 %, diabète : 12 %. Ces patients ont été suivis 3,7 ans.

La pression artérielle a baissé de 166/90 mmHg à 145/80 mmHg dans le groupe candesartan et de 166/90 mmHg à 148/81 mmHg dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ).

Le critère principal d'évaluation était l'apparition d'un événement cardio-vasculaire majeur, un infarctus non fatal ou un AVC non fatal.

L'incidence de ce critère combiné a été de 26,7 *versus* 30,0 événements/1 000 patients-années dans le groupe candesartan *versus* le groupe placebo (réduction du risque : 10,9 %, IC 95 % : - 6,0 % à +25 %,  $p = 0,19$ ).

L'incidence des AVC non fatals a été réduite dans le groupe candesartan de 27,8 % (IC 95 % : 1,3 % à 47,2 %,  $p = 0,04$ ).

Le score MMSE s'est maintenu de la même manière dans les 2 groupes et aucune différence significative n'a été observée dans l'incidence des démences.

Dans une analyse post-hoc récente (242), les patients ne recevant pas de traitement antihypertenseur additionnel [groupe candesartan ( $n = 1\ 253$ ) ou groupe placebo ( $n = 845$ )] ont été comparés. La pression artérielle a baissé de 165/91 mmHg à 144/80 mmHg dans le groupe candesartan et de 165/90 mmHg à 148/82 mmHg dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). L'incidence du critère principal a été de 18,8 *versus* 27,7 événements/1 000 patients-année dans le groupe candesartan *versus* le groupe placebo (RR : 0,68,  $p = 0,013$ ). La mortalité cardio-vasculaire (- 29 %,  $p = 0,049$ ) et la mortalité totale (- 27 %,  $p = 0,018$ ) ont été réduites dans le groupe candesartan. Les résultats d'analyses post-hoc, non prévues initialement, sont à interpréter avec précaution.

L'étude **HYVET-pilot** (243) a été présentée récemment.

Dans cet essai thérapeutique en ouvert (sans aveugle), 1 283 patients hypertendus de 79,5 ans à 96,1 ans ont été inclus et randomisés dans 3 bras : traitement diurétique thiazidique ( $n = 426$ ), traitement par un IEC (habituellement lisinopril,  $n = 431$ ) ou pas de traitement ( $n = 426$ ). En moyenne, les patients étaient âgés de 84 ans, 64 % d'entre eux étaient des femmes. La PA d'entrée était d'environ 181,5/99,5 mmHg. Le suivi moyen a été de 13 mois.

La PA finale était de 152/84 mmHg dans le groupe diurétique, 151/84 mmHg dans le groupe IEC et 174/95 mmHg dans le groupe sans traitement.

Pendant le suivi, le taux de décès a été de 63,4 pour 1 000 patients-années (n = 30 sujets dans le groupe diurétique, 54,8 pour 1 000 patients-années (n = 27 dans le groupe IEC) et 47,2 pour 1 000 patients-année dans le groupe sans traitement (n = 22).

Cette surmortalité dans les groupes actifs n'était pas significative [1,23 (0,75-2,01)]. Le traitement (diurétique ou IEC) permettait une réduction du taux d'AVC avec ou sans évolution fatale [RR : 0,47 (0,24-0,91), p = 0,02], surtout dans le groupe diurétique (RR : 0.31 p = 0.01).

Il n'y avait pas d'autres différences significatives entre les groupes IEC et diurétique et pas d'autres différences significatives entre le groupe sans traitement *versus* les groupes actifs.

Il est possible que le bénéfice du traitement antihypertenseur soit moins important chez les sujets très âgés. Il n'est pas prouvé que la balance bénéfique/risque de la réduction de la pression artérielle par un traitement antihypertenseur soit en faveur du traitement antihypertenseur chez les patients de 90 ans et plus.

**Une méta-analyse de Gueyffier *et al.*** (244) suggérait que la réduction de la pression artérielle chez le sujet âgé de 80 ans et plus réduisait l'incidence des AVC, mais augmentait la mortalité de 14 % ce qui concorde bien avec les résultats de l'étude HYVET-pilot. Ces données sont cohérentes avec les observations de cohortes anciennes (245) ou plus récentes (246-248), au cours desquelles les sujets très âgés (> 80 ans voire > 90 ans) ayant la pression artérielle systolique et diastolique la plus élevée avaient la survie la plus longue.

Il est possible que l'effet de la baisse tensionnelle soit hétérogène chez le sujet très âgé, car cette population comporte des sujets en bonne santé et des sujets dont la santé est déclinante (249,250) : l'effet de la baisse tensionnelle est peut-être très différent dans ces sous-groupes de population.

**L'étude HYVET**, actuellement en cours, est une étude en double aveugle qui apportera peut-être des résultats plus probants (251).

**En conclusion**, chez le sujet âgé et très âgé, il est démontré que la réduction progressive de la PA peut réduire l'incidence des événements cardio-vasculaires, l'insuffisance cardiaque, les AVC et le risque de démence jusqu'à l'âge de 80-85 ans. Au-delà, le bénéfice de la réduction de la PA est probable pour la réduction des AVC, mais il reste à démontrer qu'il n'est pas contre-balançé par un excès d'événements délétères, coronariens notamment.

#### VI.4.2.HTA systolique isolée

##### — *Études majeures*

**L'étude SHEP** (252) a été menée afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement antihypertenseur sur la réduction du risque d'AVC en cas d'HTA systolique isolée.

Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle contrôlé *versus* placebo, 4736 hommes hypertendus de 60 ans et plus, ayant une HTA systolique isolée (PAS  $\geq$  160 mmHg et PAD < 90 mmHg) ont été randomisés pour recevoir un traitement actif (chlorthalidone 12,5-25 mg/j) associé, éventuellement, à l'aténolol 25-50 mg ou à la réserpine (0,05 mg-0,10 mg). Le suivi a été de 4,5 ans en moyenne.

Le traitement actif a permis de réduire significativement le risque d'AVC (- 36 %), d'angor (- 27 %), de décès cardio-vasculaire (- 32 %) *versus* placebo.

Une analyse plus récente a montré que la réduction des AVC concernait les AVC ischémiques et les AVC hémorragiques (253). Le bénéfice du traitement actif était similaire quel que soit le niveau de pression artérielle systolique initiale.

**Dans l'étude non randomisée Syst-China (254)**, menée chez 2 394 patients âgés de 60 ans et plus et présentant une HTA systolique isolée, le traitement actif (nitrendipine puis captopril ou hydrochlorothiazide) réduisait significativement (de 38 %) le risque d'AVC par rapport au placebo. Une réanalyse récente a montré que ce bénéfice restait significatif, même lorsque les autres facteurs de risque cardiovasculaire étaient pris en compte.

Dans le sous-groupe des patients ayant une HTA systolique isolée de l'**étude LIFE (255)** la PA initiale était de 174/83 mmHg et leur âge moyen de 70 ans. Le groupe losartan (ARA II) était plus efficace sur le critère d'évaluation principal (décès cardiovasculaire, AVC, infarctus du myocarde) (- 25 %, p = 0,06), la mortalité cardiovasculaire (- 46 %, p = 0,01), l'incidence des AVC (- 40 %, p = 0,02), la mortalité totale (- 28 %, p = 0,046) par rapport au groupe atenolol (bêta-bloquant).

— *Méta-analyses*

En mars 2000, une **méta-analyse de Staessen et al.** a été publiée. Elle portait sur 15 693 patients de 60 ans et plus, ayant une hypertension artérielle systolique isolée et inclus dans 8 essais (SHEP, Syst-Eur, Syst-China, EWPHE, HEP, STOP, MRC1 et MRC2).

Cette analyse concluait que la réduction de la PAS de 10 mmHg permettait une réduction de 26 % (p = 0,0001) des décès toutes causes confondues, de 22 % (p = 0,02) du risque d'AVC, mais une réduction de seulement 7 % (p = 0,37) des événements coronariens (20).

**Dans une méta-analyse récente de Chaudhry et al (256)**, 1 064 études ont été sélectionnées, incluant des patients ayant une HTA systolique isolée (ici : pression artérielle > 140 mmHg pour la systolique et < 90 mmHg pour la diastolique) de 60 ans et plus. Selon cette méta-analyse, les résultats des essais thérapeutiques effectués montrent un bénéfice de la réduction de la pression artérielle ; cependant, les essais majeurs concernaient des patients ayant une pression artérielle initiale  $\geq$  160 mmHg et, à ce jour, il n'y a pas eu d'essais thérapeutiques incluant des sujets dont la pression artérielle systolique était comprise entre 140 et 159 mmHg. Le bénéfice, notamment en termes de réduction du risque d'AVC, était clairement établi par les grands essais qui utilisaient surtout diurétiques thiazidiques ou inhibiteurs calciques.

**En conclusion**, en ce qui concerne l'HTA systolique isolée, la réduction de la pression artérielle permet une réduction des AVC et de la plupart des événements cardio-vasculaires (événements coronariens, insuffisance cardiaque). La plupart des antihypertenseurs sont probablement efficaces, en particulier les diurétiques, les ARA II, les inhibiteurs calciques. Les résultats de l'étude LIFE indiquant une plus grande efficacité des ARA II comparés aux bêta-bloquants chez les hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche ayant une HTA systolique isolée, nécessitent confirmation.

**Tableau 8.** Synthèse des essais thérapeutiques majeurs dans l'HTA depuis 2000.

Titre de l'étude, année de publication	Type d'étude	Design de l'étude	Population	Critère de jugement principal	Résultats principaux	Commentaires/ inclusion de centres en France
LIFE, 2002 (2)	Essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant une prise en charge à base de losartan ou à base d'aténolol	Essai de supériorité	9 193 hypertendus de 55 à 80 ans ayant une HVG suivis 4,8 ans	Incidence du 1 <sup>er</sup> événement cardio-vasculaire (décès, AVC, infarctus du myocarde)	Le résultat sur le critère principal était positif : 23,8 vs 27,9 événements par 1 000 patients-année (RR : 0,87), p = 0,021	1 <sup>re</sup> étude montrant qu'à même baisse de PA, le risque cardio-vasculaire est réduit par un ARA II par rapport à un bêta-bloquant Aucun centre français
CONVINCE, 2003 (257)	Essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant une prise en charge à base de vérapamil ou à base d'aténolol/hydrochlorothiazide	Essai d'équivalence	16 602 hypertendus ayant au moins 1 facteur de risque cardio-vasculaire, âgés de 55 ans au moins suivis 3 ans	Incidence du 1 <sup>er</sup> événement cardio-vasculaire (décès, AVC, infarctus du myocarde)	Le résultat pour le critère principal était négatif (bornes d'équivalence : risque relatif compris entre 0,86 et 1,16) : risque relatif : 1,02 (IC 95 % : 0,88-1,18), p = 0,77	L'étude a été arrêtée par le promoteur alors levée de l'aveugle car il y avait un excès d'hémorragies dans 1 groupe qui s'est révélé être le groupe vérapamil [RR : 1,54 (1,16-2,04), p = 0,003]. Aucun centre français
SCOPE, 2003 (6)	Essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant une prise en charge à base de candesartan ou à base de placebo ; un traitement actif pouvait être ajouté dans les 2 groupes en ouvert selon le niveau tensionnel	Essai de supériorité	4 964 hypertendus (PA : 160-179 mmHg/90-99 mmHg) de 70 à 89 ans ayant au moins 1 facteur de risque cardio-vasculaire suivis 3 ans	Incidence du 1 <sup>er</sup> événement cardio-vasculaire majeur (décès, AVC non fatal ou infarctus non fatal)	Le résultat pour le critère principal était négatif. Pas de différence significative (- 10,9 %) (- 6,1 ; + 25,1 %), p = 0,19	La PA a baissé plus dans le groupe candesartan (-21,7/10,8 vs -18,5/9,2 mmHg). Réduction des AVC non fatals de 27,8 %, p = 0,04 ; pas de différence en terme de déclin cognitif ou de démence Inclusion de centres français : Oui

**Tableau 8 (suite).** Synthèse des essais thérapeutiques majeurs dans l'HTA depuis 2000.

Titre de l'étude, année de publication	Type d'étude	Design de l'étude	Population	Critère de jugement principal	Résultats principaux	Commentaires/ inclusion de centres en France
ALLHAT, 2002 (3)	Essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant une prise en charge à base de chlorthalidone ou d'amlodipine, doxazosine, lisinopril	Essai de supériorité	33 357 hypertendus de 55 ans ou plus ayant un FDR CV au moins suivis 4,9 ans	Incidence du 1 <sup>er</sup> infarctus du myocarde fatal ou non fatal	Le résultat pour le critère principal était négatif : comparés à la chlorthalidone, l'amlodipine, la doxazosine et le lisinopril n'étaient pas supérieurs. Les patients du groupe amlodipine avaient un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque ; ceux du groupe lisinopril avaient un risque plus élevé d'événements cardiovasculaires tous confondus (+ 10 %), d'AVC (+ 15 %) et d'insuffisance cardiaque (+ 19 %)	Le bras doxazosine a été arrêté rapidement car les sujets de ce groupe avaient un risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (+ 100 %) et d'insuffisance coronarienne (+ 25 %) ; De nombreuses critiques méthodologiques ont suivi la parution de cet essai Aucun centre français
EUROPA, 2003 (7)	Essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant une prise en charge de péridopril (8 mg/j) vs placebo	Essai de supériorité	13 655 patients coronariens suivis en moyenne 4,2 ans ; 27 % avaient une HTA définie par une PA > 160/95 mmHg	Critère combiné : décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde ou arrêt cardiaque	Résultat positif sur le critère de jugement principal : 8,0 % vs 9,9 %, p = 0,003	PA significativement différente dans les 2 groupes pendant l'étude (5/2 mmHg, plus élevée dans le groupe placebo) Inclusion de centres français : oui

**Tableau 8 (suite).** Synthèse des essais thérapeutiques majeurs dans l'HTA depuis 2000.

Titre de l'étude, année de publication	Type d'étude	Design de l'étude	Population	Critère de jugement principal	Résultats principaux	Commentaires / inclusion de centres en France
ANBP2, 2003 (4)	Essai thérapeutique randomisé ouvert comparant une prise en charge à base d'IEC (énalapril) ou à base de diurétique (hydrochlorothiazide), évaluation en aveugle (étude de type PROBE)	Essai de supériorité	6 083 hypertendus de 65 à 84 ans PA systolique $\geq$ 160 ou PA $\geq$ 140/90 mmHg	Critère combiné : événements cardio-vasculaires ou décès toutes causes confondues	Le résultat pour le critère principal était à la limite de la significativité : 56.1 événements /1 000 patients-années dans le groupe IEC et 59.8 dans le groupe diurétique (RR : 0,89, p = 0,05) Différence en fait uniquement chez l'homme : RR : 0,83 (0,71-0,97, p = 0,02)	Étude en ouvert, donc méthodologiquement un peu critiquable. Aucun centre français
INSIGHT, 2000 (234)	Essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant une prise en charge à base de nifédipine à longue durée d'action ou de diurétique (hydrochlorothiazide + amiloride)	Essai de supériorité ; analyse de non-infériorité faite également	6 321 patients âgés de 55 à 80 ans ayant un FDR cardio-vasculaire PA $\geq$ 150/95 mmHg	Critère combiné : décès cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque ou AVC	Le résultat pour le critère principal était négatif : comparée au diurétique, la nifédipine n'était pas supérieure : 6,3 % vs 5,8 %, p = 0,35	Dans le groupe nifédipine : plus d'arrêts de traitement (725 vs 518, p < 0,0001), plus d'infarctus fatals (16 vs 5, p = 0,017) et d'insuffisance cardiaque non fatale (24 vs 11, p = 0,028). Inclusion de centres français : oui

**Tableau 8 (suite).** Synthèse des essais thérapeutiques majeurs dans l'HTA depuis 2000.

Titre de l'étude, année de publication	Type d'étude	Design de l'étude	Population	Critère de jugement principal	Résultats principaux	Commentaires/ inclusion de centres en France
VALUE, 2004 (9)	Essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant une prise en charge à base de valsartan (et hydrochlorothiazide) vs amlodipine (et hydrochlorothiazide)	Essai de supériorité	15 245 patients hypertendus Âge : ≥ 50 ans Haut risque cardio-vasculaire Suivi : 4,2 ans	Critère combiné : mort subite, infarctus du myocarde mortel, décès d'origine coronarienne, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, infarctus non mortel, revascularisation	Le résultat pour le critère principal était négatif : 10,6 % dans le groupe valsartan vs 10,4 % dans le groupe amlodipine, p = 0,49	La PA était plus élevée dans le groupe valsartan que dans le groupe amlodipine (139/79 vs 137/77 mmHg, (p < 0,001) Inclusion de centres français : oui
PROGRESS, 2003 (5)	Essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant une prise en charge à base de périndopril seul ou associé à l'indapamide vs placebo	Essai de supériorité	6 105 patients hypertendus ou non ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT Suivi : 3,9 ans	Critère combiné : AVC fatal ou non	Le résultat pour le critère principal était positif : 10 % vs 14 %, p < 0,0001	La PA était significativement plus élevée dans le groupe placebo (+ 9/4 mmHg). L'analyse réalisée indiquait une hétérogénéité dans l'effet thérapeutique observé entre l'association périndopril/indapamide et le périndopril seul (p < 0,001) Inclusion de centres français : oui

**Tableau 8 (suite).** Synthèse des essais thérapeutiques majeurs dans l'HTA depuis 2000.

Titre de l'étude, année de publication	Type d'étude	Design de l'étude	Population	Critère de jugement principal	Résultats principaux	Commentaires/ inclusion de centres en France
INVEST, 2003 (8)	Essai thérapeutique randomisé ouvert comparant une stratégie thérapeutique à base d'inhibiteur calcique (vérapamil) ou à base de bêta-bloquant (aténolol) ; évaluation en aveugle (étude de type PROBE) ; trandolapril systématiquement associé si diabète, insuffisance rénale ou insuffisance cardiaque dans les 2 groupes ; trandolapril (dans le groupe vérapamil) et diurétique thiazidique (dans le groupe atémolol) pouvaient être ajoutés pour contrôler la PA	Essai d'équivalence	22 576 patients coronariens de 50 ans et plus ; 18,9 % avaient une PA contrôlée Suivi moyen : 2,7 ans	Critère combiné : décès ou infarctus non mortel ou AVC non mortel	Le résultat était positif pour le critère de jugement principal : 9,93 vs 10,17 %, RR : 0,98 (0,90-1,06) La fenêtre d'équivalence avait été fixée à 15 %	Étude en ouvert, donc méthodologiquement un peu critiquable Design très compliqué, adjonction de trandolapril et diurétique dans les 2 groupes Aucun centre français
DIABHYCAR, 2004 (13)	Essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant l'effet du ramipril à faible dose (1,25 mg/j) vs placebo (en plus du traitement habituel)	Essai de supériorité	4 937 diabétiques de type 2 de plus de 50 ans, microalbuminuriques ou protéinuriques, créatinine < 150 µmol/l Suivi médian : 47 mois	Critère combiné : mort subite, décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique terminale	Le résultat pour le critère principal était négatif : 14,8 % événements dans le groupe ramipril vs 15,3 % dans le groupe placebo	Dans le le groupe placebo, 22,9 % ont été mis sous IEC ou sartan au cours du suivi La PAS/PAD a été réduite de 2,4/1,1 mmHg dans le groupe ramipril vs placebo au cours du suivi Inclusion de centres français : oui



**Tableau 8 (suite).** Synthèse des essais thérapeutiques majeurs dans l'HTA depuis 2000.

Titre de l'étude, année de publication	Type d'étude	Design de l'étude	Population	Critère de jugement principal	Résultats principaux	Commentaires / inclusion de centres en France
CAMELOT, 2004 (258)	Essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant l'effet de l'amlodipine, vs placebo (critère principal de jugement) vs énalapril	Essai de supériorité	1 991 patients coronariens dits normotendus (PAD < 100 mmHg) de 30 à 79 ans Suivi 2 ans	Critère combiné : décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, survie à un arrêt cardiaque, revascularisation coronarienne, hospitalisation pour insuffisance cardiaque, AVC et AIT : amlodipine vs placebo	Le résultat pour le critère principal était positif : 23,1 % dans le groupe placebo, 16,6 % dans le groupe amlodipine RR : 0,69 (0,54-0,98, p = 0,003 vs placebo) La réduction des événements cardio-vasculaires était de 20,2 % dans le groupe énalapril RR : 0,85 (0,67-1,07, p = 0,16) vs placebo; amlodipine vs énalapril : RR : 0,81 (0,63-1,04), p = 0,10	La PA a augmenté dans le groupe placebo (+ 0,7/0,6 mmHg) et a diminué de manière similaire dans le groupe amlodipine (- 4,8/2,5 mmHg) et énalapril (-4,9/2,4 mmHg) Nombre de sujets inclus inférieur à celui attendu de près d'un tiers Inclusion de centres français : oui

**Tableau 8 (suite).** Synthèse des essais thérapeutiques majeurs dans l'HTA depuis 2000.

Titre de l'étude, année de publication	Type d'étude	Design de l'étude	Population	Critère de jugement principal	Résultats principaux	Commentaires/inclusion de centres en France
PEACE, 2004 (259)	Essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant l'effet du trandolapril vs placebo	Essai de supériorité	8 290 patients coronariens stables (50 % hypertendus contrôlés) de 50 ans et plus à fonction cardiaque systolique normale ou subnormale (fraction d'éjection > 40 %) Suivi médian : 4,8 ans	Critère combiné : décès cardio-vasculaires, infarctus du myocarde non fatals, revascularisation coronarienne	Le taux d'événements cardio-vasculaires était similaire dans les 2 groupes au cours du suivi (21,9 % vs 22,5 %, p = 0,43) L'incidence des décès était similaire dans les 2 groupes (trandolapril vs placebo : 21,9 % vs 22,5 %, p = 0,93)	À partir de 2002, les patients diabétiques hypertendus microalbuminuriques ou protéinuriques ont été mis sous IEC (même si initialement ils devaient être sous placebo), compte tenu des résultats thérapeutiques publiés chez les diabétiques. À 3 ans, 74,5 % des patients du groupe trandolapril et 8,5 % des patients du groupe placebo étaient sous IEC Modification du critère principal en cours d'étude Inclusion de centres français : non
ACTION, 2004 (260)	Essai thérapeutique randomisé en double aveugle comparant l'effet de la nifédipine vs placebo	Essai de supériorité	7 665 patients coronariens 52 % hypertendus non contrôlés Suivi moyen 4,9 ans	Critère combiné : décès, infarctus du myocarde, angor instable, insuffisance cardiaque de novo, AVC sévère, revascularisation périphérique	Le résultat pour le critère principal était négatif : 4,60 événements par 100 patients-années dans le groupe nifédipine vs 4,75 dans le groupe placebo (p = 0,54)	Pendant le suivi, le pourcentage de patients ayant une PA $\geq$ 140/90 mmHg a été réduite dans les 2 groupes (35 % sous nifédipine et 47 % sous placebo) ; la PA était plus basse dans le groupe nifédipine que dans le groupe placebo Inclusion de centres français : oui

## VI.5. HTA, AVC et démence

### VI.5.1. HTA et risque de démence

L'étude contrôlée contre placebo en double aveugle **Syst-Eur** (261) a été menée afin d'évaluer si le traitement antihypertenseur pouvait réduire l'incidence de démence.

Les patients, sans tableau de démence à l'inclusion, étaient âgés de 60 ans et plus et avaient une HTA de 160-219 mmHg pour la PAS et en dessous de 95 mmHg pour la PAD.

Le traitement comprenait de la nitrendipine (10-40 mg/j) avec la possibilité d'ajouter de l'énalapril (5-20 mg/j), ou de l'hydrochlorothiazide (12,5-25 mg/j) ou ces deux molécules associées. L'objectif thérapeutique était de réduire la pression artérielle systolique d'au moins 20 mmHg pour qu'elle soit inférieure à 150 mmHg sur une période de 2 ans.

Par rapport au placebo (n = 1 180), les patients sous traitement actif (n = 1 238) avaient une incidence de démence diminuée de moitié (7,7 vs 3,8 cas pour 1 000 patients-années, soit 21 cas vs 11 patients, (p = 0,05).

**À la suite de l'étude Syst-Eur** (262), il a été proposé à tous les patients de cette étude (groupe traitement actif et groupe contrôle) d'être traités par les médicaments de l'étude (nitrendipine, associée ou remplacée par énalapril et/ou hydrochlorothiazide), pour une période d'observation complémentaire.

La durée totale de suivi (double aveugle plus période d'observation) a été de 3,9 ans.

Dans ce travail, 2 902 patients ont été analysés (5 849 patients-année dans le groupe contrôle initial et 6 359 dans le groupe traitement actif initial). La proportion de patients non traités était significativement plus élevée dans le groupe contrôle que dans le groupe traitement actif initial (25,2 % vs 3,0 %) : 277 patients du groupe contrôle sont restés sous le placebo initial.

La PA finale était 149,1/79,4 mmHg dans le groupe traitement actif vs 156,1/82,5 mmHg dans le groupe contrôle.

Au cours du suivi de 3,9 ans, le nombre total de cas de démence a été de 43 dans le groupe contrôle et 21 dans le groupe traitement actif (risque diminué de 55 %, p < 0,001).

La maladie d'Alzheimer était particulièrement prévenue par le traitement actif (12 *versus* 29 cas dans le groupe contrôle). Avant le diagnostic de démence, seulement 6 patients ont présenté un AVC ou un AIT.

Les courbes d'incidence des cas de démence ne se séparaient qu'après 2 ans de suivi et l'écart entre les 2 courbes tendait à augmenter avec le temps.

Par contre, le MMSE moyen était similaire dans les 2 groupes, indiquant l'absence d'effet sur le déclin cognitif.

Les patients développant une démence étaient plus souvent des femmes (6,5 pour 1 000 patients-année chez les femmes vs 2,9 chez les hommes). La proportion d'hommes et de femmes et le MMSE moyen à l'inclusion étaient similaires dans les 2 groupes.

Les autres facteurs de risque de démence étaient l'âge, la pression artérielle diastolique initiale, mais pas la pression artérielle systolique et la pression pulsée. À l'inverse, le niveau d'éducation et le traitement par nitrendipine étaient protecteurs. Selon les résultats de cette étude, traiter 1 000 patients pendant 5 ans permettait de prévenir 20 cas de démence.

Dans l'**étude PROGRESS** (5), étude randomisée contre placebo en double aveugle, 6 105 patients hypertendus ou non, ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT dans les 5 dernières années, ont été randomisés pour recevoir un IEC, du périndopril, auquel un diurétique, l'indapamide, était par la suite ajouté, contre placebo.

Dans la mesure du possible, le médecin devait utiliser cette bithérapie plutôt que le périndopril seul ou l'indapamide seul.

La démence et le déclin cognitif étaient des critères d'évaluation prédéfinis. Le diagnostic de démence a été fait après revue des cas par un comité indépendant et le déclin cognitif a été défini par une diminution de 3 points du MMSE entre 2 visites.

Les patients ont été suivis en moyenne 3,9 ans et seuls 78 % des patients (79 % sous placebo ; 77 % sous traitement actif) étaient toujours sous traitement à la fin du suivi.

La différence de pression artérielle était de 9/4 mmHg entre ces 2 groupes. Par rapport au groupe placebo, la pression artérielle a été réduite de 12/5 mmHg dans le groupe actif recevant la bithérapie indapamide-périndopril et de 5/3 mmHg dans le groupe actif recevant uniquement une monothérapie périndopril.

À la fin de l'étude, il a été noté 10 % d'AVC dans le groupe actif et 14 % dans le groupe placebo ( $p < 0.0001$ ) ; 410 patients ont été diagnostiqués comme ayant une démence, dont 108 (26.3 %) avaient présenté un AVC avant le diagnostic de démence : 193 dans le groupe traitement actif et 217 dans le groupe placebo (16 et 19 par 1 000 patients-années). La différence (-12 %  $p = 0.2$ ) n'était pas significative. Sous traitement actif, le risque de démence sans nouvel AVC n'était pas diminué de façon significative (- 1 %) ; seul le risque de démence après récurrence d'AVC l'était (- 34 %).

L'analyse en sous-groupe indiquait que la réduction du risque était similaire chez les hypertendus et les normotendus (- 13 % et - 12 %), mais plus élevée chez les patients sous bithérapie par rapport à ceux recevant une monothérapie (- 23 % *versus* + 8 %).

Le traitement actif a significativement réduit le déclin cognitif de 19 % ( $p = 0,01$ ) et le déclin cognitif après nouvel AVC de 45 % ( $p < 0.001$ ). Cet effet n'était pas observé chez les patients porteurs d'anomalies cognitives au début de l'étude (+ 5 %) et chez ceux qui étaient traités par une monothérapie (- 15 %, IC : - 8 % ; + 34 %).

L'effet du traitement actif était significatif chez les patients sous bithérapie (- 23 %) mais pas chez ceux en monothérapie (+ 8 %, IC : - 48 % ; + 21 %).

#### VI.5.2. Prise en charge des patients hypertendus à la phase aiguë d'un AVC

Selon les recommandations de l'Anaes publiées en 2002 (263) sur le thème « Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'accident vasculaire cérébral », dans le chapitre relatif à la prise en charge de la pression artérielle :

Il est recommandé de respecter l'hypertension artérielle (HTA) à la phase aiguë d'un AVC ischémique sauf dans les cas suivants :

- si un traitement fibrinolytique est indiqué : la pression artérielle doit être < 185/110 mmHg ;
- si un traitement fibrinolytique n'est pas indiqué :
  - en cas de persistance d'une HTA > 220/120 mmHg,
  - en cas de complication menaçante de l'HTA.

En cas d'hémorragie cérébrale, certains recommandent de traiter si la pression artérielle est > 185/110 mmHg, mais il n'y a pas de preuve à l'appui de cette attitude.

Pour traiter l'HTA, la perfusion IV d'urapidil ou de labétalol ou de nicardipine est recommandée, en évitant les doses de charge.

La PA doit être abaissée progressivement et maintenue < 220/120 mmHg, en surveillant l'état neurologique afin de dépister l'aggravation du déficit. L'objectif tensionnel est à adapter au cas par cas.

Il est recommandé de maintenir le traitement antihypertenseur préexistant.

#### VI.5.3. Prévention secondaire des AVC

Dans une méta-analyse récente (264) qui incluait 7 essais thérapeutiques, la réduction du risque d'AVC et d'événements cardio-vasculaires était essentiellement dépendante de la réduction de la pression artérielle obtenue même chez des patients dits normotendus.

Dans cette méta-analyse, les diurétiques et IEC semblaient plus efficaces que les bêta-bloquants.

Aucune étude n'incluait des ARA II ou des inhibiteurs calciques. L'incidence des AVC était en rapport avec la baisse tensionnelle chez les normotendus comme chez les hypertendus, mais la pression artérielle optimale n'a pu être définie dans ce travail : il n'est pas démontré que l'intensification de la baisse de la pression artérielle apporte un bénéfice supplémentaire.

**Dans l'étude UK-TIA (265)**, la réduction de la PA de 10 mmHg permettait de réduire significativement le risque de récurrence d'AVC de 28 %.

Une méta-analyse d'essais thérapeutiques concluait que la baisse de la pression artérielle permettait une réduction significative de la récurrence d'AVC de 30 % (266).

Il n'y a pas de données suffisantes permettant de comparer les bénéfices respectifs des différentes classes thérapeutiques pour la prévention secondaire des AVC (267).

**En conclusion**, en cas d'antécédents d'AVC ou d'AIT, la PA doit être réduite, que le patient soit initialement normotendu ou hypertendu.

## VI.6. Patient coronarien

### VI.6.1. Objectifs tensionnels

**L'étude EUROPA (7)** a évalué l'effet d'un IEC, le périmopril (8 mg/j) *versus* placebo sur le pronostic cardio-vasculaire des patients ayant un angor stable, qu'ils soient hypertendus ou non.

Cette essai prospectif, randomisé, en double aveugle contre placebo a inclus 13 655 patients qui ont été suivis en moyenne 4,2 ans. Les caractéristiques des patients étaient les suivantes : âge : 60 ans en moyenne, 87 % d'hommes, 2/3 avaient un antécédent d'infarctus du myocarde, 27 % étaient hypertendus (HTA définie par une PA > 160/95 mmHg) et 12 % avaient un diabète.

Dans le groupe périmopril, la pression artérielle est passée de 137/82 à 128/78 mmHg après la phase d'ajustement thérapeutique, puis est restée stable ultérieurement. La différence de PA avec le groupe placebo a été de 5/2 mmHg pendant l'étude.

À l'issue des 4,2 ans de suivi (en fait la durée moyenne d'utilisation du périmopril a été de 3,7 ans, car tous les patients n'ont pas pris part au prolongement de l'étude), les patients du groupe actif avaient une incidence du critère composite (mortalité cardio-vasculaire, infarctus, arrêt cardiaque) significativement plus basse que ceux du groupe placebo (8,0 % vs 9,9 % = réduction de 20 %).

Dans ce même groupe, l'incidence des infarctus non fatals (4,8 % vs 6,2 %) et un critère composite comprenant mortalité totale, infarctus non fatals, angor instable, et arrêt cardiaque (14,8 % vs 17,1 %) étaient également significativement plus bas.

L'effet bénéfique observé restait significatif quand les patients hypertendus et les patients normotendus étaient analysés séparément.

Le bénéfice du traitement chez les patients à haut risque cardio-vasculaire, et en particulier coronarien, a déjà été montré au cours de **l'étude HOPE (207)**.

Cette étude portait sur 9 297 patients à haut risque cardio-vasculaire qui ont été randomisés soit dans le groupe actif (IEC ramipril 10 mg/j) soit dans un groupe placebo, sur une période moyenne de 5 ans. La PA moyenne dans le groupe actif (ramipril) était de 133/76 mmHg à 1 mois, 135/76 à 2 ans et 136/76 mmHg à la fin de l'étude.

Les patients coronariens et les patients avec des antécédents cardio-vasculaires ont bénéficié de la même manière du traitement par ramipril (réduction du risque sur le critère principal (infarctus du myocarde, AVC ou décès d'origine cardio-vasculaire : 22 %

$p < 0,001$ ). Cette intervention était également bénéfique, que les patients soient hypertendus ou normotendus.

#### VI.6.2. Quels traitements antihypertenseurs chez le patient coronarien ?

**Dans l'essai thérapeutique INVEST** (8) randomisé ouvert, 22 576 patients coronariens de 50 ans et plus ont été randomisés pour recevoir une stratégie basée sur un traitement inhibiteur calcique (vérapamil) ou sur traitement non inhibiteur calcique (aténolol). Il s'agissait d'un essai d'équivalence.

Chez les patients ayant un diabète, une insuffisance rénale ou une insuffisance cardiaque, un IEC (trandolapril) était systématiquement associé dans les 2 groupes. À ce traitement initial, le trandolapril et un diurétique thiazidique pouvaient être ajoutés pour mieux contrôler la PA, dans les 2 groupes. La cible tensionnelle était identique dans les 2 groupes.

Le critère d'évaluation principal était l'incidence du décès ou d'un infarctus non mortel ou d'un AVC non mortel. À 24 mois, dans le groupe inhibiteur calcique, 81,5 % des patients étaient sous vérapamil, 62,9 % étaient sous trandolapril et 43,7 % sous hydrochlorothiazide. Dans le groupe non inhibiteur calcique, 77,5 % étaient sous atenolol, 60,3 % sous hydrochlorothiazide et 52,4 % sous trandolapril.

Initialement et à 24 mois, le contrôle tensionnel était similaire, l'incidence du décès, des infarctus du myocarde, des AVC était similaire dans les 2 groupes. Le résultat pour le critère principal entre les deux stratégies n'était pas statistiquement différent : 9,93 vs 10,17 %, RR : 0,98 (0,90-1,06) ; (la fenêtre d'équivalence avait été fixée à  $\pm 15$  %). Ceci restait vrai dans les analyses en sous-groupes (diabète ou non, supérieur ou non à 70 ans, homme et femme, HVG ou non, etc.).

**Dans l'étude randomisée en double aveugle CAMELOT** (258) 1 997 patients coronariens normotendus (en fait hypertendus contrôlés pour la plupart) ont été randomisés pour recevoir un inhibiteur calcique (l'amlodipine), un IEC (l'énalapril) ou un placebo et ont été suivis 2 ans. La pression artérielle initiale était de 129/78 mmHg en moyenne. Pendant l'étude, la pression artérielle diminuait de la même manière sous amlodipine et sous énalapril. Les événements cardio-vasculaires se sont produits chez 23,1 % des patients sous placebo, 16,6 % des patients sous amlodipine et 20,2 % de ceux sous énalapril (amlodipine vs placebo :  $p = 0,003$ , énalapril vs placebo :  $p = 0,16$ , amlodipine vs énalapril :  $p = 0,10$ ). Ainsi, sur le critère principal d'évaluation (délai d'apparition d'un événement cardio-vasculaire), il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre amlodipine et énalapril (HR 0,81 ; 95 % IC 0,63-1,04 ;  $p = 0,10$ ).

Dans l'étude **randomisée en double aveugle PEACE** (259), 8 290 patients coronariens stables (50 % environ hypertendus contrôlés) de 50 ans et plus, avec une fonction cardiaque systolique normale ou subnormale (fraction d'éjection  $> 40$  %), ont été randomisés pour recevoir un IEC (le trandolapril, 4mg/j) ou un placebo et ont été suivis 4,8 ans.

L'incidence des décès était similaire dans les 2 groupes (trandolapril vs placebo : 21,9 % vs 22,5 %,  $p = 0,93$ ). Le taux d'événements cardio-vasculaires était similaire dans les 2 groupes au cours du suivi.

**Dans l'étude randomisée en double aveugle ACTION** (260), la nifédipine à longue durée d'action (nifédipine GITS,  $n = 3 825$  patients) a été comparée au placebo ( $n = 3 840$  patients), en plus du traitement habituel, chez des patients coronariens stables suivis 4,9 ans en moyenne.

Le critère d'évaluation principal était l'incidence des événements suivants : décès, infarctus du myocarde, angor instable, insuffisance cardiaque de novo, AVC sévère,

revascularisation périphérique. Parmi ces patients, 52 % avaient une PA  $\geq 140/90$  mmHg et environ 15 % étaient diabétiques (PA moyenne initiale : 138/79 mmHg).

Pendant le suivi, le pourcentage de patients ayant une PA  $\geq 140/90$  mmHg a été réduit dans les 2 groupes (35 % sous nifédipine et 47 % sous placebo) ; la PAS/PAD était plus basse dans le groupe nifédipine que dans le groupe placebo (- 3,9/2,4 mmHg chez les patients normotendus ou hypertendus contrôlés et - 6,6/3,5 mmHg chez les patients hypertendus non contrôlés).

Le résultat sur le critère principal de jugement était négatif : 4,60 événements par 100 patients-année dans le groupe nifédipine vs 4,75 dans le groupe placebo ( $p = 0,54$ ). Chez les patients ayant une PA  $\geq 140/90$  mmHg, l'incidence du critère principal de jugement semblait plus faible sous nifédipine que sous placebo (analyse secondaire), mais pas chez les patients dont la PA était contrôlée (268).

**En conclusion**, les données actuelles ne permettent pas de fixer un objectif tensionnel spécifique du patient coronarien, car les études disponibles récentes incluaient des patients normotendus et d'autres hypertendus. Cependant, les données résultant de ces études ne suggèrent pas que la réduction de la PA chez les patients initialement normotendus ou hypertendus contrôlés apporte une protection cardio-vasculaire plus marquée.

On peut seulement conclure qu'il est nécessaire de réduire la pression artérielle des patients coronariens hypertendus. L'objectif tensionnel du patient coronarien hypertendu reste une PA  $< 140/90$  mmHg. L'intervention multifactorielle intensive (réduction de la pression artérielle, statine, aspirine, arrêt du tabac) est justifiée.

Il est possible que les IEC à forte dose permettent une protection cardio-vasculaire spécifique, mais ceci reste à confirmer.

## VI.7. Patient diabétique

Chez le patient diabétique, il est important de considérer à la fois la prévention cardio-vasculaire et la néphroprotection.

### VI.7.1. Protection cardio-vasculaire

Plusieurs questions se posent chez le patient diabétique hypertendu :

- Quels sont les objectifs tensionnels ?
- Quels sont les médicaments antihypertenseurs à utiliser en première intention ? Et à quelle dose ?

#### **Objectifs tensionnels**

Ces dernières années, il est apparu que la réduction de la PA chez le patient hypertendu apporte une protection cardio-vasculaire aussi importante (étude SHEP) ou plus importante (études HOT et Syst-Eur) chez le diabétique que chez le non-diabétique, permettant parfois de réduire le risque cardio-vasculaire au niveau de celui des non-diabétiques (Syst-Eur).

Les chiffres tensionnels atteints dans les différents essais thérapeutiques chez le sujet diabétique étaient de 144/82 mmHg (UKPDS), 144/81 (HOT), 140/77 (MicroHOPE), 132/78 (ABCD-HT) et 128/75 mmHg (ABCD-NT).

Dans chacune de ces études, la réduction des chiffres tensionnels permettait de réduire les événements cardio-vasculaires, les AVC, les événements liés au diabète ou le décès toutes causes confondues. Cependant, dans l'étude **ABCD-NT**, le bénéfice portait sur la réduction de la mortalité non cardio-vasculaire dont la cause n'est peut-être pas le traitement utilisé (car les bénéfices thérapeutiques des traitements de l'hypertension artérielle peuvent porter sur la mortalité cardio-vasculaire mais pas sur la mortalité non cardio-vasculaire).

Dans l'**étude UKPDS** (269), une analyse indiquait que le bénéfice cardio-vasculaire restait réel au moins pour un abaissement des chiffres tensionnels jusqu'à 120 mmHg de PAS.

L'analyse récente des 6 400 patients diabétiques inclus dans l'**étude INVEST** (270) (qui évaluait 2 stratégies thérapeutiques chez des patients hypertendus coronariens) a suggéré que la baisse de la pression artérielle à un niveau très bas pouvait être associée à une augmentation du risque cardio-vasculaire. L'incidence des événements cardio-vasculaires était maximale chez les patients ayant une pression artérielle > 180 mmHg pour la systolique ou > 110 mmHg pour la diastolique. Cette incidence était d'autant plus basse que la pression artérielle systolique et diastolique était réduite ; les valeurs les plus basses étaient observées pour des chiffres de pression artérielle d'environ 120-130 mmHg pour la systolique et 80 à 90 mmHg pour la diastolique. Par contre, cette incidence réaugmentait pour des valeurs encore plus basses de pression artérielle systolique et diastolique, en particulier < 110/60 mmHg. Cependant, la taille de l'échantillon était particulièrement faible.

#### **Recommandations internationales**

Chez le patient diabétique, le seuil recommandé de PA à atteindre est 130/80 (JNC VII (14), ESC/ESH 2003 (17)), 130/85 mmHg (BHS-IV (15), AHF(16)).

**En conclusion**, les données de différentes études dont l'étude HOT permettent de fixer une valeur cible de PA diastolique < 80 mmHg chez le diabétique. Pour la PA systolique, l'estimation de la valeur seuil est plus délicate. Dans un but d'harmonisation avec la plupart des autres recommandations, la valeur seuil est fixée par le groupe de travail à < 130 mmHg.

#### **Quels antihypertenseurs utiliser en première intention ? À quelle dose ?**

##### **Recommandations internationales**

Le **JNC VII** indique : les diurétiques thiazidiques, bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, ARA II et inhibiteurs calciques apportent un bénéfice en réduisant les événements cardio-vasculaires et les AVC.

**Les recommandations européennes** : une association thérapeutique est habituellement nécessaire.

La protection cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2 a été le sujet de plusieurs essais spécifiquement faits chez les patients diabétiques (études ABCD, FACET, UKPDS 39, HOPE) ou comportant une population diabétique qui a été spécifiquement analysée (études CAPPP, ALLHAT, LIFE par exemple). Les résultats publiés ne sont pas univoques et apportent parfois des informations discordantes. Cependant, l'étude CAPPP a été marquée par des problèmes importants de randomisation (les 2 groupes de patients n'étaient pas comparables au début de l'étude), limitant considérablement sa validité.

**Dans les études ABCD (271) et FACET (272)**, les inhibiteurs calciques (respectivement nisoldipine et amlodipine) ont été inférieurs en termes de protection cardio-vasculaire à leur comparateur IEC (énalapril et fosinopril respectivement).

Lorsque la comparaison a été faite entre IEC et bêta-bloquant, des résultats contradictoires ont été apportés par les essais : l'**étude UKPDS 39** (273) montrait l'absence de différence entre captopril et aténolol, alors que l'**étude CAPPP** (274) indiquait une protection cardio-vasculaire clairement plus marquée chez les sujets sous captopril par rapport à ceux sous aténolol.

C'est **dans l'étude LIFE** (275) réalisée chez des patients hypertendus ayant une hypertrophie ventriculaire gauche « électrique » que la différence de pronostic cardio-vasculaire associée à des thérapeutiques différentes a été la plus marquée. La réduction du critère composite (décès cardio-vasculaire, AVC ou infarctus) était de 24 % sous



losartan vs aténolol chez les patients diabétiques, alors que la pression artérielle était similaire dans les 2 groupes. La mortalité toutes causes confondues était réduite dans le groupe losartan (- 39 %).

Le losartan réduisait en particulier le risque de mort subite (- 51 %) (276).

Dans l'étude prospective randomisée, **Captopril Prevention Project** (277), le traitement par captopril été plus efficace que le traitement par bêta-bloquant/diurétique, notamment en termes de réduction des infarctus du myocarde.

**Dans l'étude STOP Hypertension-2** (278) qui comprenait 719 diabétiques, les patients sous IEC avaient moins de pathologies coronariennes et d'insuffisance cardiaque ; cependant le taux d'AVC et la mortalité étaient plus faibles sous inhibiteurs calciques .

**Dans l'étude MICRO-HOPE** (279), les 3 577 patients diabétiques ayant un facteur de risque cardio-vasculaire ont été randomisés pour recevoir du ramipril 10 mg/j ou du placebo. Un peu plus de la moitié des patients étaient hypertendus. Ils ont été suivis pendant 4,5 ans.

La différence de PA a été de 2,4/1 mmHg entre les 2 groupes pendant l'étude. Le pronostic cardio-vasculaire, la mortalité totale et les complications cardio-vasculaires ont été réduits significativement dans le groupe ramipril ainsi le critère principal de l'étude (infarctus, AVC, ou décès cardio-vasculaire) était réduit de 25 % (IC 95 % : 12-36 %, p = 0,0004), l'incidence de l'infarctus de 22 % (IC 95 % : 6-36 %), des AVC de 33 % (IC 95 % : 10-50 %) et la protéinurie de 24 % (IC 95 % : 3-40 %).

**Dans l'étude DIABHYCAR** (13) 4 912 hypertendus diabétiques de type 2, de plus de 50 ans, microalbuminuriques ou protéinuriques, ont été randomisés (double aveugle) pour recevoir du ramipril à la dose de 1,25 mg/j ou un placebo. Les patients ont été suivis 3 à 6 ans (médiane : 4 ans). La différence de pression artérielle entre les 2 groupes était en moyenne de 2,1/1,0 mmHg. À la fin de l'étude, il n'y avait aucune différence entre les 2 groupes (mortalité totale et cardio-vasculaire, infarctus fatals et non fatals, AVC, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque).

Ainsi, contrairement à l'étude MICRO-HOPE (analyse dans le sous-groupe des diabétiques de l'étude HOPE) qui avait montré une différence concernant les événements cardio-vasculaires, cette étude utilisant la même molécule est négative. Dans l'étude MICRO-HOPE, la dose utilisée était de 10mg/j donnés le soir.

Une étude récente (280) réalisée dans un sous-groupe de l'étude HOPE, chez un petit nombre de patients (n = 38), a évalué plus précisément l'effet du ramipril sur la pression artérielle en effectuant une MAPA sur 24 h chez ces sujets. Elle a montré que la réduction de la PA nocturne était plus importante sous ramipril que sous placebo (delta : 10/4 mmHg). Il a été suggéré que cette différence de PA pouvait expliquer, au moins partiellement, les résultats positifs observés dans l'étude HOPE .

L'explication de la différence de résultats entre **MICRO-HOPE** (279) et **DIABHYCAR** (13) tient plus probablement de la dose de ramipril utilisée (10 mg/j vs 1,25 mg/j) que de la différence de pression artérielle entre le groupe IEC et le groupe contrôle.

Les études évaluant la relation entre la dose de bloqueurs du système rénine-angiotensine et la réduction de l'albuminurie ou de la protéinurie ont montré qu'il était essentiel d'utiliser des doses élevées d'IEC ou de sartans (cf. études IRMA-2 et DIABHYCAR).

D'une manière générale, il est difficile de comparer les effets des traitements, car ils sont rarement utilisés en monothérapie dans les essais. Un traitement par diurétique est associé dans pratiquement toutes les études. Par exemple, dans LIFE, 85-90 % des patients étaient également sous diurétiques. La proportion était de 60 % dans UKPDS. Si

des bloqueurs du système rénine doivent être choisis dans un but de cardioprotection, il semble que des doses élevées soient à utiliser.

### VI.7.2. Néphroprotection chez les sujets diabétiques de type 2

Environ 20 % à 30 % des patients diabétiques développent une insuffisance rénale terminale. Il est essentiel de prévenir cette complication.

Chez ces patients, l'**étude IRMA2** (12) portant sur 590 patients est venue apporter la confirmation, qu'à pression artérielle égale, l'augmentation des doses d'un ARA II (ici l'irbesartan) permettait une réduction de l'albuminurie plus importante et une réduction de l'évolution vers la protéinurie avérée.

**Dans l'étude IDNT** (*Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*), (11), un traitement à base d'irbesartan (300 mg/j) a été comparé à un traitement à base d'amlodipine et à un groupe contrôle recevant un placebo (en plus de traitements antihypertenseurs excluant IEC et ARA II). Le critère principal de l'étude était un critère combiné (décès, insuffisance rénale terminale ou transplantation, doublement de la créatininémie par rapport aux chiffres initiaux).

Le doublement de la créatininémie est en fait un critère de bonne qualité car cet événement prédit de manière très sûre le passage à l'insuffisance rénale terminale dans les 5 ans ; il a été utilisé dans d'autres essais de néphroprotection (281).

Dans l'étude IDNT, il a été observé une réduction du critère principal de 20 % vs placebo et 23 % vs amlodipine, malgré une différence de pression artérielle très faible entre les groupes (irbesartan vs placebo : - 4/3 mmHg ; irbesartan vs amlodipine -1/0 mmHg).

Le taux de doublement de la créatinine était réduit de 33 % vs placebo et 37 % vs amlodipine et le taux d'insuffisance rénale terminale de 23 % par rapport aux 2 autres groupes. Il n'y avait pas de différence en termes de protection cardio-vasculaire entre le groupe irbesartan et les 2 autres groupes.

L'irbesartan (vs placebo et vs amlodipine) permettait une meilleure protection contre l'insuffisance cardiaque ; cependant, les patients du groupe amlodipine avaient moins souvent un infarctus du myocarde que ceux du groupe placebo au cours du suivi ; la tendance était la même *versus* les patients du groupe irbesartan (282).

Il y avait également une tendance pour une réduction des AVC dans le groupe amlodipine vs les 2 autres groupes.

**Dans l'étude RENAAL** (10), 1 513 patients ont été randomisés pour recevoir du losartan (50-100 mg/j) ou un placebo (en plus de traitements antihypertenseurs, mais pas d'IEC ou d'ARA II).

Le suivi a été de 3,4 ans. Le critère principal de jugement a été le même que celui de l'étude IDNT. La pression artérielle a été de 140/74 mmHg dans le groupe losartan et 142/74 mmHg dans le groupe placebo.

La réduction du critère principal a été de - 16 % en faveur du groupe losartan, - 25 % pour le risque de doublement de la créatinine, - 28 % pour le risque d'insuffisance rénale terminale et - 32 % d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Il n'y avait pas de différence pour le décès et les autres événements cardiovasculaires ; mais on notait une tendance à la baisse du risque d'infarctus du myocarde (- 28 %, p = 0,08).

En 2003, **une sous-analyse de l'étude RENAAL** portant sur le risque d'insuffisance rénale et/ou de décès lié à la pression artérielle a été publiée (283). Elle a montré que le risque d'évolution défavorable (doublement de la créatininémie, dialyse ou décès) était dépendant du niveau de pression artérielle initial et du niveau de pression artérielle pendant l'étude.

Pour la pression artérielle systolique, l'augmentation du risque commençait pour des valeurs de PAS  $\geq$  140 mmHg et s'élevait parallèlement à l'augmentation de la PAS.

Cependant, il n'y avait pas de sur-risque pour les valeurs de PAS comprises entre 130 et 139 mmHg par rapport à une valeur de PAS < 130 mmHg. Pour la PAD, la valeur seuil était quant à elle de 90 mmHg.

**Dans l'étude en double aveugle BENEDICT (284)**, 1 204 patients diabétiques de type 2 normoalbuminuriques ont été randomisés pour recevoir : « un IEC, le trandolapril (2 mg/j) et un inhibiteur calcique, le vérapamil (180 mg/j) », un IEC seul (trandolapril) (2 mg/j), le vérapamil seul (240 mg/j) ou un placebo (plan factoriel 2 x 2).

L'objectif tensionnel était une PA < 120/80 mmHg. Le critère d'évaluation principal de l'étude était le développement d'une microalbuminurie. Au cours des 3,6 ans de suivi, la microalbuminurie est apparue chez 6,0 % des patients sous trandolapril, 11,9 % sous vérapamil ( $p = 0,01$ ) ; aucune différence n'a été observée entre le groupe verapamil et le groupe placebo.

**Dans l'étude en double aveugle DETAIL (285)**, 250 patients diabétiques de type 2 hypertendus, dont l'albuminurie était comprise entre 11 et 999  $\mu\text{g}/\text{min}$ , avec une créatininémie < 141  $\mu\text{mol}/\text{l}$  ont été randomisés pour recevoir un IEC (énalapril, 20 mg/j) ou un ARA II (telmisartan, 80 mg/j).

Le critère d'évaluation principal de l'étude était le débit de filtration glomérulaire (déterminé par la décroissance plasmatique du iohexol). Il s'agissait d'une étude d'équivalence (c'est-à-dire de non-infériorité) dont l'hypothèse était que la détérioration du débit de filtration glomérulaire dans le groupe telmisartan ne serait pas inférieure de plus de 10 ml/min à celle observée dans le groupe enalapril pendant les 5 ans de l'étude.

La détérioration de la fonction rénale a été de  $-14,9 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  dans le groupe enalapril et  $-17,9 \text{ ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  dans le groupe telmisartan. Le telmisartan n'était significativement donc pas inférieur à l'énalapril dans cette étude. Cependant, les critères d'inclusion et le taux de détérioration de la fonction rénale indiquaient que le risque rénal était relativement faible chez les patients de cette étude.

Malgré les résultats de cette étude, la comparaison de la néphroprotection apportée par les IEC et les sartans n'est pas simple à établir, car peu de comparaisons ont été effectuées dans le cadre d'essais thérapeutiques.

**Dans l'étude en double aveugle CALM (286)**, 199 patients diabétiques de type 2 hypertendus et microalbuminuriques ont été randomisés pour recevoir un IEC (lisinopril 20 mg/j), un ARA II (candesartan 16 mg/j) ou les 2 pendant 12 semaines après avoir été traités par lisinopril 20 mg/j ou candesartan 16 mg/j pendant 12 semaines (durée totale = 24 semaines). Leur pression artérielle initiale était 163/96 mmHg et leur rapport albumine/créatinine urinaire 5,9 à 6,6 mg/mmol.

À l'issue des 24 mois, la réduction de la pression artérielle était plus importante avec l'association IEC-ARA II ( $-25,3/16,3 \text{ mmHg}$ ) qu'avec l'IEC seul ( $-16,7/10,7 \text{ mmHg}$ ) et le ARA II seul ( $-14,1/10,4 \text{ mmHg}$ ).

La réduction du rapport albumine/créatinine urinaire était plus prononcée dans le groupe IEC-ARA II que dans le groupe IEC ( $-50\%$  vs  $24\%$ ) ; la différence n'était pas significative pour la comparaison IEC-ARA II *versus* ARA II ( $-39\%$ ).

Cependant il n'est pas exclu que des différences existent entre IEC (notamment à dose suffisante) et sartans en terme de néphroprotection ou de cardioprotection (287,288).

### VI.7.3. Utilisation de statines et d'aspirine et intervention multiple chez le diabétique

**L'étude STENO-2 (289)** est une étude évaluant les effets d'une intervention multifactorielle intensive comparée à une prise en charge conventionnelle sur le devenir rénal et cardiovasculaire de patients hypertendus diabétiques de type 2 microalbuminuriques.

Parmi les mesures prises, la cible thérapeutique pour l'HTA était une valeur < 140/90 mmHg dans les années 1993-1999 (vs < 160/95) et < 130/80 mmHg dans les années 2000-2001 (vs < 135/85 mmHg).

D'autres interventions comprenaient un contrôle glycémique, la réduction du cholestérol et des triglycérides, l'utilisation systématique ou non des IEC et l'utilisation de l'aspirine. Les 160 patients inclus ont été suivis 7,8 ans.

La réduction moyenne de la PA a été de 14/12 mmHg dans le groupe intensif vs 3/8 mmHg dans le groupe conventionnel. Toutes les complications microvasculaires et macrovasculaires ont été significativement réduites dans le groupe intensif.

**En conclusion**, les données de la littérature soulignent l'importance du contrôle tensionnel chez ces patients. À partir du stade de microalbuminurie, l'ensemble des données disponibles indique que les IEC et les sartans utilisés à dose suffisante apportent une néphroprotection qui va au-delà de la baisse de la pression artérielle, chez le diabétique de type 1 et le diabétique de type 2. Chez le diabétique de type 1, le bénéfice est surtout démontré avec les IEC et chez le diabétique de type 2, le bénéfice est surtout démontré avec les sartans.

Cependant il n'est pas exclu que des différences existent entre IEC et sartans en termes de néphroprotection.

À ce jour, il n'y a pas d'étude démontrant que l'association IEC-sartan permet une réduction de la dégradation du débit de filtration glomérulaire chez le diabétique par rapport à un traitement par IEC ou sartan à dose suffisante (contrairement aux données existant chez le non-diabétique, cf. *infra*).

## VI.8. Patient insuffisant rénal non diabétique

### VI.8.1. Objectifs tensionnels

Selon les recommandations internationales, en l'absence de protéinurie significative (< 1 g/24 h), le seuil recommandé est 130/80 (JNC VII, ESH/ESC 2003) (14,17), 130/85 mmHg (BHS-IV, AHF) (15,16).

Lorsqu'il existe une protéinurie (> 1 g/24 h), le seuil recommandé est 125/75 mmHg [ESH/ESC 2003 (17) Anaes 2000 (1)]. Pour le JNC VII, le seuil recommandé est 130/80 mmHg dès qu'il existe une insuffisance rénale.

Selon les recommandations pour la pratique clinique publiées en 2004 par l'Anaes sur le thème « Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte » (290), les cibles thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique sont une PA inférieure à 130/80 et une protéinurie la plus basse possible, au maximum de 0,5 g/j.

### VI.8.2. Études publiées et analyses

Depuis plusieurs années, des données ont été publiées montrant le bénéfice de la réduction de la PA et de l'utilisation des IEC chez les patients insuffisants rénaux ayant une protéinurie importante (> 1 g/24 h) (291).

**Dans l'étude MDRD** (292), 840 patients insuffisants rénaux ont été inclus (2 groupes de patients ont été individualisés en fonction de leur clairance : respectivement 25-55 et 13-24,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Un des objectifs de cette étude prospective était d'évaluer l'effet de la réduction de la pression artérielle et de la protéinurie sur la dégradation de la fonction rénale.

Parmi les patients ayant une clairance comprise entre 25 et 55 ml/min, la dégradation de la fonction rénale était plus élevée chez les patients ayant une protéinurie > 0,25 g/24 h ; cependant, elle était d'autant plus faible que la réduction de la pression artérielle était plus importante.

Les mêmes résultats ont été trouvés chez les patients ayant une clairance de 13 à 24,9 ml/min dès lors que leur protéinurie était > 1 g/24 h. L'analyse effectuée suggérait que la pression artérielle cible devait être de 92 mmHg (environ 125/75 mmHg) chez les patients protéinuriques et 98 mmHg (environ 130/80 mmHg) chez les patients non protéinuriques. Cependant, des essais et des méta-analyses ont remis en cause l'intérêt en termes de néphroprotection d'un seuil aussi bas (i.e. < 125/75 mmHg) chez l'insuffisant rénal. À l'inverse, l'intérêt de la réduction de la protéinurie est à présent bien démontré comme moyen de néphroprotection dans la plupart des néphropathies.

**Dans une méta-analyse récente** (293) la relation entre la PA, l'utilisation d'IEC, la protéinurie et l'évolution de la fonction rénale a été estimée à partir des résultats de 11 essais thérapeutiques randomisés contrôlés chez des patients non diabétiques (sauf ceux de l'étude AASK qui ne comportait pas de données précises sur la protéinurie sur les urines de 24 heures).

Les 1 946 patients inclus de 1986 à 1996 étaient insuffisants rénaux ou hypertendus (donc pas toujours insuffisants rénaux).

Ils ont été suivis en moyenne 2,2 ans (0,9 à 3,2 ans) ; leur créatinine moyenne initiale était de 203 µmol/l (88 à 442 µmol/l), leur PA initiale était de 148/91 mmHg (130/82 à 167/102 mmHg), leur protéinurie moyenne initiale de 1,8 g/24 h (0,1 à 3,4 g/24 h).

En analyse multivariée, la PAS, la protéinurie initiale et durant l'étude, mais pas la PAD, étaient des facteurs de risque de progression.

Chez les patients ayant une protéinurie inférieure à 1 g/24 h, le risque semblait similaire quelle que soit la PAS. À l'inverse, chez les patients ayant une protéinurie supérieure à 1 g/24 h, le risque relatif de doublement de la créatinine ou d'IRC terminale, par rapport à une PA de 110-119 mmHg, était de 1,23 (IC : 0,63-2,40) pour une PA de 120-129 mmHg, de 1,83 (0,97-3,44) pour une PA de 130-139 et de 2,08 (1,13-3,86) pour une PA de 140-159 mmHg.

Après ajustement sur la PAS et la protéinurie pendant l'étude, le traitement par IEC restait protecteur [RR : 0,67 (IC : 0,53-0,84)].

Il semble donc important de faire une distinction entre insuffisance rénale associée à une protéinurie et insuffisance rénale sans protéinurie.

**Dans l'étude HOT** (103), 18 790 patients ont été randomisés selon 3 cibles thérapeutiques : PAD ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg ou ≤ 80 mmHg. Le traitement initial était constitué d'un inhibiteur calcique, la félodipine, puis plusieurs étapes étaient prévues pour obtenir le contrôle tensionnel désiré : addition d'un IEC ou d'un bêta-bloquant, augmentation de la dose de félodipine puis addition d'un diurétique.

La publication initiale n'avait pas permis de définir, chez les patients non diabétiques, la PAD pour laquelle la réduction des événements cardio-vasculaires était maximale.

Dans l'analyse parue en 2003 (103), il a été montré que l'incidence des infarctus du myocarde n'était pas différente quand on comparait le groupe PAD ≤ 90 mmHg au groupe PAD ≤ 85 ou ≤ 80 mmHg (ces 2 cibles étant poolées dans cette analyse), chez les patients ayant une créatininémie > 115 µmol/l (qu'ils soient fumeurs ou non).

En revanche, chez les patients ayant une créatinine ≤ 115 µmol/l, il a été constaté une incidence plus basse des infarctus du myocarde dans le groupe où la cible de PAD à atteindre était la plus basse [(PAD ≤ 80 mmHg) : RR = 0,81 (0,68-0,97)].

Une autre étude, portant sur la relation entre fonction rénale et pression artérielle au cours de l'étude HOT, a été publiée également en 2001 (294).

La mortalité cardio-vasculaire était nettement augmentée chez les patients dont la créatinine était > 141 µmol/l (RR : 3,24, IC 95 % : 2,13-4,94, p < 0,0001) ou la clairance < 60 ml/min (RR : 1,80, IC 95 % : 1,33-2,44, p < 0,001) ; dans ce dernier cas, l'incidence des événements cardio-vasculaires majeurs (p < 0,001), des infarctus (p = 0,06), des AVC (p = 0,01) et la mortalité totale (p < 0,001) était augmentée chez ces patients.

L'incidence des événements cardio-vasculaires majeurs n'était pas différente chez les patients ayant une créatinine > 1,5 mg/l (133 µmol/l), quel que soit le groupe dans lequel ils ont été randomisés (i.e. cible thérapeutique de PAD ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg ou ≤ 80 mmHg).

**Dans l'étude AASK** (multicentrique prospective randomisée en double aveugle), (295), les effets d'un IEC, le ramipril, d'un bêta-bloquant, le métoprolol, et d'un inhibiteur calcique l'amlodipine sur la progression de l'insuffisance rénale ont été comparés chez 1 094 patients d'origine africaine américains âgés de 18 à 70 ans ayant une néphroangiosclérose probable définie par une hypertension artérielle avec insuffisance rénale.

Leur débit de filtration glomérulaire (DFG) était compris entre 20 à 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ils ont été randomisés pour recevoir soit du ramipril à la dose de 2,5 à 10 mg/jour, soit du métoprolol à la dose de 50 à 200 mg/jour ou de l'amlodipine à la dose de 5 à 10 mg/jour. De plus, au sein de ces options thérapeutiques, les patients étaient randomisés selon la cible thérapeutique à atteindre : pression artérielle usuelle (PA moyenne à atteindre: 102 à 107 mmHg) ou pression artérielle basse (PA moyenne à atteindre : ≤ 92 mmHg).

Le critère d'évaluation principal était la modification du DFG (la pente en ml/min/an) en séparant la période initiale (les 3 premiers mois = phase aiguë) de la période ultérieure (phase chronique). Le comité de surveillance a pris la décision d'arrêter le groupe amlodipine dans cette étude en septembre 2000 car l'incidence de l'insuffisance rénale terminale était significativement plus élevée dans le groupe amlodipine lors d'une analyse intermédiaire.

Les caractéristiques initiales des patients des 3 groupes étaient comparables (54 ans en moyenne, 60 % d'hommes, PA initiales : 151/96 mmHg, DFG : 46,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, protéinurie de l'ordre de 0,11 g/24 h (médiane). Le suivi a été de 36 mois.

Le déclin de la fonction rénale (phase chronique) était de - 2,07 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>/an dans le groupe ramipril et de - 3,22 dans le groupe amlodipine, donc plutôt en faveur du ramipril.

La pente moyenne n'était pas différente dans les 2 groupes. L'effet du traitement était nettement influencé par le niveau initial de protéinurie [valeur seuil : 0,22 protéinurie/créatininurie (mg/mg) c'est-à-dire environ 300 mg/jour].

La pente moyenne de DFG était meilleure pour les patients traités par amlodipine lorsque la protéinurie était inférieure à 0,22 mais le ramipril était meilleur chez ceux dont la protéinurie était supérieure à 0,22.

Dans tous les cas, la dégradation du DFG était plus marquée chez les patients ayant une protéinurie initiale supérieure à 0,22 (- 3,55 vs - 5,92 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an dans les groupes ramipril et amlodipine) par rapport aux autres (- 1,22 vs - 2,22 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an dans les groupes ramipril et amlodipine).

L'effet du traitement était nettement influencé par le niveau initial de DFG. Quand le DFG initial était compris entre 40 et 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, le déclin sur les 3 ans de suivi était significativement plus mauvais chez les patients sous ramipril (- 1,53 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an) que sous amlodipine (- 0,55 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an).

À l'inverse, quand le DFG initial était inférieur à 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, le déclin sur les 3 ans de suivi était significativement plus mauvais chez les patients sous amlodipine (- 4.33 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an) que sous ramipril (- 2,73 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/an).

Finalement, le risque d'atteindre le stade d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) était le plus élevé chez les patients au DFG le plus bas et/ou à la protéinurie la plus élevée, et ce risque d'IRCT était plus faible dans le groupe ramipril que dans le groupe amlodipine.

La réduction sévère de la PA (cible PA basse atteinte : 126/77 mmHg *versus* PA usuelle atteinte : 139/84 mmHg) n'a pas permis une meilleure préservation de la fonction rénale, qui s'est avérée identique dans les 2 groupes (296).

## Étude REIN-2

Au cours de cette étude contrôlée randomisée (297), 338 patients insuffisants rénaux protéinuriques ont été randomisés pour recevoir un inhibiteur calcique (félodipine =

« traitement intensif » : objectif PA < 130/80) ou un placebo (= « traitement habituel » : objectif PAD < 90 mmHg) afin de réduire la pression artérielle à des niveaux plus bas, en plus de leur traitement habituel comportant systématiquement un IEC (ramipril).

Les patients inclus avaient soit une protéinurie comprise entre 1 et 3 g/24 h et une clairance de la créatinine < 45 ml/min ou une protéinurie > 3 g/24 h et une clairance de la créatinine < 70 ml/min.

La pression artérielle a baissé d'une valeur de 137/84 mmHg à une valeur moyenne de 130/80 mmHg dans le groupe « traitement intensif » et de 136/84 mmHg à 134/82 mmHg dans le groupe « traitement habituel », après une médiane de suivi de 19 mois ( $p < 0,05$  vs traitement habituel). La protéinurie n'était pas différente entre les 2 groupes au cours du suivi. À l'issue de cette période, 23 % du groupe « traitement intensif » et 20 % du groupe « traitement habituel » ont progressé vers l'insuffisance rénale chronique terminale (différence non significative). La réduction de la pression artérielle était faible entre les 2 groupes.

Il est possible qu'une réduction plus importante de la pression artérielle permette une néphroprotection, mais ces résultats ne le suggèrent pas.

### **Association IEC-ARA II**

Dans un travail japonais prospectif en double aveugle (**COOPERATE**) (298), 263 patients insuffisants rénaux non diabétiques ont été randomisés pour recevoir un IEC (trandolapril), un ARA II (losartan) ou une association des deux.

Ces patients avaient une créatininémie comprise entre 133 et 398  $\mu\text{mol/l}$  (moyenne : 267  $\mu\text{mol/l}$ ) ou une clairance calculée entre 20 et 70 ml/min (moyenne 38 ml/min), une protéinurie > 0,3 g/24 h (moyenne 2,5 g/24 h).

Deux tiers d'entre eux avaient une maladie glomérulaire (dans la moitié des cas une néphropathie à IgA) et leur pression artérielle moyenne initiale était de 130/75 mmHg.

Le critère principal de l'étude était le délai de survenue du doublement de la créatinine ou une insuffisance rénale terminale. La médiane de suivi a été de 2,9 ans. L'étude a été interrompue car une analyse intermédiaire a montré qu'il existait une différence significative entre le groupe association *versus* les 2 autres groupes.

Finalement, 11 % des patients (soit 10 patients sur 85) dans le groupe association IEC-ARA II *versus* 23 % dans les 2 autres groupes (20 patients sur 85 dans le groupe trandolapril ( $HR = 0,38$ ,  $p = 0,018$ ) et 20 patients sur 86 dans le groupe losartan ( $HR = 0,40$ ,  $p = 0,016$ ) ont développé une insuffisance rénale terminale ou un doublement de la créatinine.

Les facteurs modifiant ce risque étaient : le traitement IEC- ARA II, la fonction rénale initiale et la réduction de la protéinurie au cours du temps.

**Les recommandations américaines JNC VII** indiquent que chez les patients en insuffisance rénale (clairance < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) et/ou en présence d'une protéinurie (albuminurie > 300 mg/24 h), la réduction de la pression artérielle a pour but de diminuer la dégradation de la fonction rénale et le risque cardio-vasculaire.

Ces patients doivent recevoir un traitement agressif, souvent 2 ou 3 médicaments anti-hypertenseurs pour atteindre une pression artérielle < 130/80 mmHg.

Les IEC et ARA II ont montré un effet favorable sur la dégradation de la fonction rénale chez les patients diabétiques et non diabétiques.

### **Selon les recommandations européennes :**

- objectif tensionnel : < 130/80 mmHg ; ou si protéinurie > 1 g/24 h : objectif tensionnel : < 125/75 mmHg ;
- réduire autant que possible la protéinurie en inhibant le système rénine-angiotensine (à dose suffisante) ;
- l'adjonction d'un diurétique est habituellement préconisée en 2<sup>e</sup> intention ;
- une intervention intégrée (antihypertenseur, statines, antiagrégants plaquettaires) doit être fréquemment envisagée.

**Selon les recommandations de l'Anaes (290) :**

- la cible tensionnelle est fixée à < 130/80mmHg chez l'insuffisant rénal ;
- la protéinurie doit être réduite (< 0,5 g/j) ; un ARA II est proposé en 1<sup>re</sup> intention chez le sujet diabétique de type 2 et un IEC dans les autres cas ;
- en 2<sup>e</sup> intention, un diurétique est proposé ;
- si la protéinurie n'est pas réduite < 0,5 g/j, l'association IEC-ARA II est recommandée ;
- l'adjonction d'autres antihypertenseurs (bêta-bloquants, inhibiteurs calciques) est recommandée pour atteindre le seuil tensionnel.

**En conclusion**, les données actuelles confirment l'effet bénéfique de la réduction de la pression artérielle sur la progression de l'insuffisance rénale chronique et les objectifs thérapeutiques [PA < 130/80 mmHg, protéinurie < 0,5 g/j, utilisation en première intention d'un IEC (ou d'un sartan)] des RPC de l'Anaes en 2004 concernant la progression de l'insuffisance rénale chronique.

**VI.8.3. Fonction rénale et traitement antihypertenseur chez l'hypertendu (à fonction rénale normale ou subnormale)**

**Dans l'étude Syst-Eur (299)**, une analyse *a posteriori* a été effectuée afin d'évaluer l'effet du traitement actif sur l'évolution de la fonction rénale.

Dans cette étude, les patients avaient une HTA systolique isolée et une créatininémie à l'inclusion < 177 µmol/l. La créatininémie et la clairance de la créatinine (méthode de Cockcroft et Gault) étaient inchangées par le traitement actif [inhibiteur calcique (nitrendipine) + ou - IEC (énalapril) + ou - diurétique (hydrochlorothiazide)] *versus* placebo. Durant le suivi, il existait une relation inverse entre la modification de la pression artérielle systolique et la modification de la clairance de la créatinine, dans les 2 groupes (traitement actif et placebo).

L'incidence de la protéinurie était significativement plus faible dans le groupe traitement actif (12,7 *versus* 18,9 par 1 000 patients-année), par rapport au groupe placebo, en particulier chez les patients diabétiques.

Chez les patients recevant la nitrendipine en monothérapie, la créatininémie est restée inchangée alors qu'elle a augmenté chez ceux recevant de l'hydrochlorothiazide et la différence entre les 2 groupes était significative.

Chez les patients protéinuriques, la créatininémie a diminué au cours du temps dans le traitement actif par rapport au groupe placebo, mais aucune différence n'a été constatée chez les patients non protéinuriques.

**Dans l'étude NICS (300)**, à réduction de PA similaire, l'élévation de l'urée sanguine était plus importante dans le groupe diurétique (trichlorméthiazide) par rapport au groupe inhibiteur calcique (nicardipine), et plus notable, l'incidence d'une altération de la fonction rénale définie par une urée > 21,4 mmol/l était significativement plus importante dans le groupe diurétiques (7,6 % *versus* 2,6 %).

**Dans l'étude EWPHE (301)** le risque d'insuffisance rénale définie par une créatininémie ≥ 180 µmol/l était significativement plus important dans le groupe hydrochlorothiazide + triamterène que dans le groupe placebo (33,3 vs 9,8 pour 1 000 patients-année).

**Dans les étude HEP et STOP**, dont le traitement initial reposait sur des diurétiques thiazidiques et/ou des bêta-bloquants, la créatininémie était plus élevée dans le groupe actif par rapport au groupe placebo (302,303).

Dans l'étude **SHEP (304)**, après 3 ans de suivi, l'incidence d'une insuffisance rénale modérée définie par une créatininémie > 176 µmol/l était similaire dans le groupe placebo et le groupe traitement actif (surtout diurétique : dose initiale : 12,5 mg/jour de



chlorthalidone). Dans le groupe traitement actif, si la réponse tensionnelle était insuffisante, la dose était doublée, puis l'aténolol ou la réserpine pouvait être utilisée.

Dans l'étude ALLHAT (3) la dégradation de la fonction rénale était faible dans tous les groupes. Cependant, après un suivi de 4 à 8 ans, elle était plus faible dans le groupe inhibiteur calcique (amlodipine) vs diurétique (chlorthalidone) et vs IEC (lisinopril) (pente : - 0,012 dl/mg/an sous amlodipine vs - 0,018 dl/mg/an sous chlorthalidone et - 0,019dl/mg/an sous lisinopril), correspondant à une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé de 78 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> initialement dans les 3 groupes puis à 75,1, 70,0 et 70,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans les groupes amlodipine, chlorthalidone et lisinopril .

**En conclusion**, les inhibiteurs calciques augmentent le débit de filtration glomérulaire ou le maintiennent chez les hypertendus non protéinuriques lorsque la fonction rénale est normale ou subnormale ; cependant, le risque d'insuffisance rénale terminale est très faible à ce stade, et il est donc inadapté de parler de néphroprotection dans cette situation.

## VII. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

### VII.1. Classes pharmacologiques

Dans les essais cliniques réalisés à ce jour, parmi les classes thérapeutiques d'antihypertenseurs existantes, 5 classes ont démontré une réduction de la mortalité/morbidité cardio-vasculaires :

- diurétiques ;
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion ;
- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ;
- inhibiteurs calciques ;
- bêta-bloquants.

Les autres classes n'ont pas démontré un bénéfice sur la mortalité cardio-vasculaire :

- alpha-bloquants ;
- centraux ;
- vasodilatateurs périphériques.

### VII.2. Quand débiter un traitement antihypertenseur ? (Cf. figure algorithme en annexe de l'argumentaire)

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

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

Il est souhaitable dans cette situation de vérifier que la PA reste élevée en ambulatoire (automesure tensionnelle plutôt que MAPA).

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

### VII.3. Quel est l'objectif tensionnel ?

L'objectif thérapeutique est de réduire la PA :

- 130/80 mmHg chez le patient diabétique et le patient insuffisant rénal ;
- 140/90 mmHg dans les autres cas.

#### VII.4. Quelle stratégie médicamenteuse ?

Plusieurs stratégies de traitement initial peuvent être envisagées : monothérapie ou bithérapie synergique initiale, puis en cas d'inefficacité ou d'intolérance, on peut proposer d'augmenter les doses pour obtenir une dose optimale, changer de médicament antihypertenseur ou de classe d'antihypertenseur ou ajouter une autre monothérapie. Ces différentes possibilités sont développées dans la figure 1 en annexe de l'argumentaire.

Lorsque la monothérapie est inefficace, plusieurs possibilités existent :

##### VII.4.1. Augmenter la dose en monothérapie

Cette stratégie est peu utile lorsque le traitement initial est un diurétique thiazidique car l'augmentation des doses peut entraîner l'apparition d'effets indésirables, notamment biologiques, sans nécessairement améliorer le contrôle tensionnel. L'absence d'amélioration de l'effet antihypertenseur lors d'une augmentation de dose est souvent retrouvée pour les IEC et les bêta-bloquants également ; par contre, l'effet du doublement de la dose d'un inhibiteur calcique comme l'amlodipine peut améliorer le contrôle tensionnel (305), avec toujours le risque d'une augmentation de ses effets délétères.

##### VII.4.2. Substituer par un autre antihypertenseur : stratégie séquentielle

Cette approche a été documentée par Dickerson (306). Dans ce travail, 36 patients ont reçu un IEC, un bêta-bloquant, un inhibiteur calcique et un diurétique thiazidique pendant 1 mois séparé par des périodes de *wash-out* de 1 mois. L'ordre des prescriptions était aléatoire. Globalement, 39 % ont été équilibrés avec la première monothérapie et 73 % par une des monothérapies.

Les résultats de ce travail suggèrent que l'on peut regrouper les médicaments antihypertenseurs en 2 grands groupes : d'un côté les diurétiques, inhibiteurs calciques et la restriction sodée et de l'autre les IEC, ARA II, bêta-bloquants. Par exemple, si dans un groupe, la réponse à l'un des médicaments antihypertenseurs d'un panier thérapeutique donné est insuffisante, elle le sera aussi avec les autres médicaments de ce groupe ; par contre, la réponse tensionnelle sera meilleure si l'on essaie un médicaments appartenant à l'autre groupe. Cette approche permet de choisir le médicament antihypertenseur avec plus de chance de normalisation de la pression artérielle, lorsque le premier n'a pas été efficace.

Cependant, cette approche a montré ses limites dans l'**étude VALUE** (9) au cours de laquelle l'association inhibiteur calcique et diurétique thiazidique (amlodipine + hydrochlorothiazide) s'est révélée plus rapidement efficace que l'association ARA II et diurétique thiazidique (valsartan + hydrochlorothiazide) sur la pression artérielle.

Dans un travail récent chez des patients hypertendus essentiels jamais traités, Girerd *et al.* ont montré qu'une monothérapie permettait un contrôle tensionnel (PA < 140/90 mmHg) à 2 mois chez 40 % des patients ; ce chiffre augmentait à 56 % si on utilisait un médicament de l'autre panier thérapeutique et à 84 % si on associait 2 médicaments de 2 paniers différents (307).

##### VII.4.3. Associer un autre antihypertenseur, à dose faible ou à dose normale (bithérapie synergique)

Les bithérapies suivantes sont volontiers synergiques :

- IEC + diurétique ;
- ARA II + diurétique ;
- bêta-bloquant + diurétique ;
- inhibiteur calcique + bêta-bloquant ;

- inhibiteur calcique + IEC ou ARA II ;

Cependant, d'autres associations peuvent être utilisées. D'une manière générale, les bithérapies à dose fixe ayant l'AMM peuvent être recommandées en première intention. Les modifications thérapeutiques sont ensuite à effectuer en fonction de la tolérance clinique et biologique et de l'efficacité.

Dans la méta-analyse de Law *et al.*, l'effet sur la pression artérielle et la tolérance des associations thérapeutiques à dose faible existantes ont été évalués (308).

Les données de 354 essais thérapeutiques randomisés, de plus de 2 semaines, ayant comparé un traitement antihypertenseur (diurétique thiazidique, bêtabloquant, IEC, ARA II et inhibiteur calcique) à un placebo ont été analysées.

Les patients n'étaient pas toujours hypertendus car des essais chez des patients normotendus ayant des calculs rénaux recevant des diurétiques thiazidiques ont été inclus. Environ 40 000 patients étaient sous traitement actif et 16 000 sous placebo. Les doses utilisées des antihypertenseurs étaient exprimées par rapport à une dose « standard ». L'effet sur la PA des différents antihypertenseurs de chaque classe thérapeutique était exprimé pour la dose usuelle, mais également pour la moitié, le quart et le huitième de cette dose ainsi que pour 2, 4 et 8 fois la dose.

D'une manière générale, la réduction de moitié d'une dose d'un antihypertenseur entraînait une diminution de la PA moins importante de 20 % que la réduction de la PA observée avec une dose complète, quelle que soit la dose thérapeutique évaluée.

Aucune différence de réduction de la PA n'a été constatée entre les différentes classes thérapeutiques, pour une dose donnée : la relation dose-effet était similaire. L'association de 2 médicaments antihypertenseurs à demi-dose était additive.

L'association de 3 médicaments antihypertenseurs permettait de réduire la PA de 20/11 mmHg en moyenne.

En termes de tolérance, les antihypertenseurs à demi-dose entraînaient moins fréquemment des effets indésirables qu'à dose normale ; cependant, l'association de deux antihypertenseurs à dose faible entraînait moins d'effets indésirables que ce que l'on pouvait attendre du profil des antihypertenseurs pris isolément.

Les effets indésirables étaient peu dose-dépendants pour les IEC et les ARA II avaient un profil de tolérance excellent quelle que soit la dose. Les effets métaboliques étaient également rares à demi-dose.

L'utilisation d'emblée d'une bithérapie fixe à dose faible permet d'atteindre l'objectif thérapeutique plus rapidement que la monothérapie, notamment chez le patient diabétique, sans différence significative concernant l'apparition d'événements indésirables (309).

Une **étude publiée en 2004** en double aveugle (310), a comparé l'efficacité et la tolérance d'une stratégie à type de « bithérapie à dose fixe » [n = 180, IEC et diurétique (perindopril/indapamide) dont la dose pouvait être augmentée si nécessaire] *versus* une « monothérapie séquentielle » [n = 176, un bêta-bloquant (aténolol) 50 mg/j substitué si nécessaire par un ARA II (losartan) 50 mg/j substitué si nécessaire par un inhibiteur calcique (amlodipine) 5 mg/j] *versus* une « stratégie pas à pas » [constituée d'un traitement par un ARA II (valsartan) 40 mg/j dont la dose était portée à 80 mg/j si nécessaire, puis associée à un diurétique thiazidique : hydrochlorothiazide 12,5 mg, n = 177)].

Le but de ce travail était d'évaluer l'efficacité thérapeutique, jugée par le pourcentage de patients ayant une PA < 140/90 mmHg et la tolérance de chacune de ces approches sur 9 mois. À l'issue de cette période, le pourcentage de patients contrôlés était de 62 % dans le groupe « bithérapie à dose fixe », 49 % (p = 0,02 *versus* bithérapie) dans le groupe « monothérapie séquentielle » et 47 % (p = 0,005 *versus* bithérapie) dans le « groupe pas à pas ».

La fréquence des effets indésirables et des arrêts de traitement n'était pas différente entre les 3 groupes. Les limites de cette étude résidaient dans le fait que les doses choisies de losartan et de valsartan (et possiblement d'hydrochlorothiazide) étaient probablement trop faibles et que les résultats sont très dépendants du design de l'étude et des médicaments choisis.

Chez le patient âgé, il est recommandé de débiter par une monothérapie. Chez ces patients, il est indispensable de vérifier la tolérance clinique des médicaments anti-hypertenseurs utilisés. La prudence nécessaire dans l'instauration ne doit pas conduire à un sous-traitement dans cette population (au moins jusqu'à 80 ans).

Une polythérapie médicamenteuse peut être nécessaire, notamment chez les patients diabétiques, insuffisants rénaux ou à haut risque cardio-vasculaire.

### **Par quelle classe médicamenteuse débiter ?**

L'objectif de baisser la PA apparaît le plus souvent plus important que le choix de la classe. En pratique, le traitement antihypertenseur fait appel avant tout aux 5 classes d'antihypertenseurs (diurétiques, IEC, ARA II, inhibiteurs calciques, bêta-bloquants) qui ont démontré un bénéfice clinique et pas seulement une réduction de la pression artérielle.

Le choix des médicaments doit être fait en tenant compte de la tolérance des médicaments déjà pris par le patient, en tenant compte des indications préférentielles de certaines classes dans certaines situations cliniques (cf. *infra*), de l'existence de comorbidités pouvant contre-indiquer certains antihypertenseurs et du coût des antihypertenseurs choisis.

Concernant les **indications préférentielles**, il est logique d'utiliser certaines classes thérapeutiques en 1<sup>re</sup> intention dans certaines situations :

- diabète de type 1 et de type 2 dès le stade de microalbuminurie : IEC ou sartan ;
- insuffisance cardiaque : IEC (ou ARA II en cas d'intolérance), diurétiques, bêta-bloquants ;
- angor : bêta-bloquants ou vérapamil ;
- HTA systolique isolée du sujet âgé : thiazidique, inhibiteurs calciques de longue durée d'action ;
- HTA et hypertrophie ventriculaire gauche : losartan, diurétique thiazidique.

**Contre-indications** significatives de certaines classes thérapeutiques (liste non exhaustive) :

- diurétiques : goutte, grossesse ;
- diurétiques épargneurs de potassium : insuffisance rénale, hyperkaliémie ;
- bêta-bloquants : asthme, BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive), BAV (bloc auriculoventriculaire) 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> degré ;
- vérapamil, diltiazem : BAV 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> degré, insuffisance cardiaque congestive ;
- IEC et antagonistes de récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) : grossesse, sténose significative bilatérale des artères rénales ou sur rein unique, hyperkaliémie ;
- alpha-bloquants : hypotension orthostatique.

## **VIII. AUTRES ASPECTS THÉRAPEUTIQUES**

### **VIII.1. Aspirine chez l'hypertendu**

Au cours de l'**étude HOT** (311), il est apparu que l'adjonction d'aspirine à la dose de 75 mg/jour permettait une réduction des infarctus du myocarde par rapport au placebo, au moins chez les patients ayant une PA contrôlée par le traitement antihypertenseur.

Dans une analyse récente de **l'étude HOT**, l'effet de l'aspirine a été évalué plus précisément (312).

L'aspirine a diminué l'incidence des infarctus du myocarde de 42 % chez les hommes, mais cet effet est resté non significatif chez les femmes (- 19 %).

La réduction des événements cardio-vasculaires apportée par l'aspirine était significative quel que soit l'âge (avant ou après 65 ans).

Les saignements non fatals étaient plus fréquents sous aspirine que sous placebo (4,1 *versus* 2,5 pour 1 000 patients-année chez l'homme et 2,7 *versus* 1,3 pour 1 000 patients-années chez la femme ; 3,0 *versus* 1,7 pour 1 000 patients-années chez les moins de 65 ans et 4,3 *versus* 2,6 pour 1 000 patients-années chez les moins de 65 ans).

Au cours de l'étude HOT, le bénéfice du traitement par aspirine était particulièrement démontré chez les patients ayant une créatininémie > 115 µmol/l (réduction des événements cardio-vasculaires et des infarctus du myocarde) sans augmentation du risque hémorragique et chez ceux qui avaient un risque cardio-vasculaire élevé (313).

Deux méta-analyses ont confirmé que l'aspirine était bénéfique en prévention primaire (314) (315).

Le bénéfice du traitement antiagrégant plaquettaire est démontré pour les patients en prévention secondaire ou ceux qui ont un risque cardio-vasculaire élevé (316).

### **Dans les recommandations internationales**

**Pour la BHS-IV** (15) , les indications de l'aspirine à dose faible (75 mg/jour) sont : les patients de 50 ans et plus, dont la pression artérielle est contrôlée (< 150/90 mmHg) et ayant une atteinte des organes cibles, un diabète ou un risque cardio-vasculaire calculé > 20 % à 10 ans ou en prévention secondaire.

**Pour le JNC VII** (14) ,les patients hypertendus ayant une pathologie coronarienne doivent bénéficier d'un traitement par aspirine et d'un traitement hypolipémiant intensif.

**Les recommandations australiennes** (16), proposent un traitement par aspirine chez les patients hypertendus qui ont une pression artérielle contrôlée, ayant un risque cardio-vasculaire élevé ou très élevé en rapport avec une pathologie coronarienne et qui ne sont pas particulièrement à risque de saignement digestif.

L'aspirine est particulièrement indiquée chez les patients aux antécédents d'AVC/AIT d'origine ischémique.

Cependant, il faut rappeler que l'utilisation de l'aspirine expose au risque de saignement, en particulier gastro-duodéal. Une méta-analyse portant sur 24 études randomisées de durée > 1 an (66 000 sujets) a été publiée en 2000 (317).

D'après cette étude, le nombre de sujets à traiter pendant 28 mois pour provoquer un saignement digestif est de 106 (IC 95 % : 82-140). La réduction des doses ne permet pas nécessairement de réduire ce risque (317,318).

**En conclusion**, le bénéfice de l'utilisation de l'aspirine semble acquis en situation de prévention secondaire. Cependant, le bénéfice potentiel peut être contrebalancé par des risques de saignement chez des patients moins à risque sur le plan cardio-vasculaire comme par exemple chez le patient hypertendu en prévention primaire. Il est recommandé de débiter ce traitement chez un patient dont la pression artérielle est contrôlée pour réduire le risque de saignement cérébral.

## **VIII.2. Statine chez l'hypertendu**

Des essais thérapeutiques randomisés utilisant des statines chez l'hypertendu ont été publiés ces dernières années. Il s'agit notamment des études AFCAPS/TexCAPS, HPS, ALLHAT, PROSPER et ASCOT-LLA.

**L'étude AFCAPS/TexCAPS (319)**, a montré que l'administration de lovastatine chez des patients ayant un risque cardio-vasculaire > 6 % à 10 ans était bénéfique.

Dans **l'étude HPS (320)**, 41 % des patients étaient hypertendus. La prescription de simvastatine chez des patients à haut risque cardio-vasculaire ayant un taux de cholestérol total > 1,35 g/l a également été bénéfique sur le risque cardio-vasculaire. Cependant, la très grande majorité des hypertendus (99 %) étaient en prévention secondaire ou diabétiques : ces résultats s'appliquent donc moins à des patients hypertendus en prévention primaire.

Dans **l'étude PROSPER (321)**, réalisée chez des patients âgés de 70 à 82 ans à haut risque cardio-vasculaire, les résultats indiquent que le bénéfice du traitement hypolipémiant est similaire pour les normotendus et les hypertendus .

Le risque d'AVC a été réduit de 15 % en prévention primaire et 30 % en prévention secondaire.

Dans **l'étude ALLHAT (322)**, la réduction du taux de cholestérol total (- 11 %) et de LDL (- 17 %) dans le groupe pravastatine a été faible. La réduction de l'incidence des infarctus mortels et non mortels (- 9 %) et des AVC (- 9 %) n'a pas été significative dans le groupe pravastatine par rapport au groupe sans pravastatine. Cependant, il faut noter que la différence entre les 2 groupes concernant la diminution du taux de LDL-cholestérol au cours du suivi a été peu importante (à 4 ans de suivi : - 27 % *versus* - 11 %). Ceci était expliqué par le fait que 26 % des patients du groupe sans pravastatine étaient en fait sous statine à la fin de l'étude.

Dans **l'étude ASCOT (323)**, chez les patients hypertendus ayant au moins 3 facteurs de risque cardio-vasculaire et un taux de cholestérol < 6,5 mmol/l, l'atorvastatine à la dose de 10 mg/j réduisait significativement le critère combiné (coronaropathie et infarctus mortels) de 36 % et une réduction des AVC de 27 % en prévention primaire.

**L'étude CARDS (324)** randomisée en double aveugle a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 en prévention primaire (pas d'antécédents d'infarctus du myocarde, d'angor, de revascularisation coronarienne, d'accident vasculaire cérébral), sans hypercholestérolémie (LDL < 4,14 mmol/l) ayant au moins un des facteurs de risque suivants : hypertension artérielle, rétinopathie, microalbuminurie ou macroalbuminurie confirmée, tabagisme actuel.

Sur 3 249 patients inclus, 2 838 patients de 40 à 75 ans ont été randomisés pour recevoir une statine (atorvastatine, 10 mg/j) ou un placebo. Parmi eux, 67 % recevaient un traitement antihypertenseur et 63 % n'avaient qu'un des facteurs de risque permettant l'inclusion. Le critère de jugement principal était l'apparition d'un des événements suivants : infarctus du myocarde, angor instable, décès d'origine coronarienne, revascularisation coronarienne et AVC. L'analyse était en intention de traiter. L'étude fut interrompue, compte tenu des résultats des analyses intermédiaires. Après une période médiane de suivi de 3,9 ans, 83 patients sous atorvastatine et 127 patients sous placebo ont présenté un des événements du critère principal (réduction du risque de 37 %,  $p = 0,001$ ) ; le risque d'événement coronarien a été réduit de 36 % (- 55 ; - 9) et le risque d'AVC de 48 % (- 69 ; - 11) sous traitement.

**L'étude TNT (325)** randomisée en double aveugle a été réalisée chez 10 001 patients âgés de 35 à 75 ans, coronariens avérés (antécédent d'infarctus du myocarde, de revascularisation coronarienne, d'angor actuel ou passé confirmé) dont le LDL-cholestérol était inférieur à 3,4 mmol/l (1,3 g/l). Ils ont été randomisés pour recevoir de l'atorvastatine à 10 mg/j ou à 80 mg/j. Le critère d'évaluation principal était l'apparition d'un événement cardio-vasculaire majeur (décès d'origine coronarienne, infarctus du myocarde non fatal,

arrêt cardiaque traité avec succès, AVC fatal ou non). Parmi ces patients, 54 % étaient hypertendus et 15 % étaient diabétiques ; leur pression artérielle moyenne était de 131/78 mmHg. L'analyse était en intention de traiter. Le taux de LDL initial moyen pendant l'étude était de 1,01 g/l dans le groupe atorvastatine 10 mg/j et 0,74 mg/l dans le groupe atorvastatine à 80 mg/j.

À l'issue d'une médiane de suivi de 4,9 ans, 434 patients (8,7 %) dans le groupe traité par 80 mg d'atorvastatine *versus* 548 (10,9 %) dans l'autre groupe ont présenté une réduction du risque d'événement cardio-vasculaire majeur de 22 % [risque relatif : 0,78 (0,69-0,89),  $p < 0,001$ ].

La réduction des AVC a également été significative [risque relatif : 0,77 (0,64 – 0,93),  $p = 0,007$ ], de même que le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque [risque relatif : 0,74 (0,59 – 0,94),  $p = 0,01$ ] et les événements coronariens.

La tolérance a été globalement bonne, mais meilleure dans le groupe traité par 10mg/j d'atorvastatine que dans l'autre groupe (fréquence des événements indésirables : 8,1 % vs 5,8 %,  $p < 0,001$ ) ; 60 patients dans le groupe 80 mg/j vs 9 patients dans le groupe 10 mg/j ont présenté une hépatite cytolitique (cytolyse hépatique persistante),  $p < 0,0001$ .

Les statines peuvent donc apporter une protection cardio-vasculaire, en particulier chez les patients à haut risque cardio-vasculaire, en prévention primaire ou secondaire. Cependant, il faut garder en mémoire les risques de rhabdomyolyse, d'hépatite cytolitique et de trouble de la mémoire. Ce dernier effet indésirable a été décrit récemment : une série de 60 cas de patients ayant présenté des troubles de la mémoire suite à l'introduction d'une statine a été rapportée récemment (326).

**Les propositions de la Société européenne d'HTA (17)** concernant l'utilisation d'un traitement hypolipémiant sont les suivantes :

- prévention secondaire : chez tous les patients de 80 ans ou moins dont le cholestérol total excède 1,35 g/l et ayant des antécédents de maladie coronaire, d'artériopathie des membres inférieurs, d'AVC ischémique ou de diabète de type 2 connu depuis au moins 10 ans ou diabète chez un patient de plus de 50 ans ;
- prévention primaire : chez tous les patients de 80 ans ou moins dont le cholestérol total excède 1,35 g/l et ayant un risque cardio-vasculaire calculé  $\geq 20$  % à 10 ans. Il est recommandé d'adapter la posologie du traitement afin d'abaisser les taux de cholestérol total et LDL de 30 % et 40 % respectivement ou de les ramener sous 4,0 mmol/l et 2,0 mmol/l (en prévention secondaire et en prévention primaire).

### VIII.3. Effets des traitements antihypertenseurs sur l'incidence du diabète

Question : les antihypertenseurs modulent-ils le risque de devenir diabétique ?

#### Études observationnelles

Dans le travail de **Herings et al.** (327), 94 patients admis pour hypoglycémie comme diagnostic principal (CIM-9) ont été identifiés dans une base de données incluant des patients diabétiques sous antidiabétiques oraux ou sous insuline.

Ces 94 patients ont été comparés à 654 cas contrôles pris aléatoirement dans cette base. Ces sujets contrôles étaient tous sous insuline ou anti-diabétiques oraux. L'association avec les médicaments antihypertenseurs a été étudiée.

Après ajustement, les épisodes d'hypoglycémie étaient significativement associés au traitement par IEC (captopril ou énalapril essentiellement) [OR : 2,8 (IC :1,4 – 5,7)], quel que soit le traitement hypoglycémiant (insuline ou anti-diabétiques oraux).

À l'inverse, le traitement par bêta-bloquant était neutre (OR : 1) vis-à-vis de cette complication.

Dans l'**étude ARIC** (328), l'analyse a porté sur le suivi prospectif de 12 550 adultes non diabétiques de 45 à 64 ans.

L'incidence du diabète a été mesurée à 3 ans et à 6 ans de suivi (1 glycémie > 1,26 g/l, un traitement par antidiabétiques oraux ou insuline, 1 glycémie post-prandiale > 2 g/l ou le diagnostic de diabète porté par le médecin).

L'incidence du diabète a été significativement plus élevée chez les hypertendus par rapport aux normotendus (29,1 pour 1 000 personnes-année vs 12,0 pour 1 000 personnes-années).

Au sein du groupe des patients hypertendus, les sujets sous bêta-bloquants avaient un sur-risque de diabète de 28 %, mais pas ceux sous inhibiteurs calciques, sous IEC ou sous thiazidiques. Cependant, la glycémie à jeun à 3 ans était plus élevée que la glycémie initiale (+ 0,24 mg/dl) chez les patients sous thiazidiques, alors qu'elle diminuait dans les groupes IEC et inhibiteurs calciques et ne se modifiait pas dans le groupe bêta-bloquants.

### Essais thérapeutiques

Dans l'**étude ALLHAT** (3), la population étudiée était constituée de patients hypertendus de 55 ans et plus, ayant au moins un facteur de risque cardio-vasculaire. Ces patients ont été randomisés pour être dans le bras chlortalidone (n = 15 255), le bras amlodipine (n = 9 048) ou le bras lisinopril (n = 9 054).

Le bras doxazosine a été interrompu après 1 an de suivi car une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque et à un degré moindre d'insuffisance coronarienne a été diagnostiquée dans ce groupe.

Chez les patients initialement non diabétiques, l'incidence à 4 ans d'une glycémie à jeun supérieure à 126 mg/dl a été de 11,6 % dans le bras chlortalidone, 9,8 % dans le bras amlodipine et 8,1 % dans le bras lisinopril. La glycémie à jeun moyenne suivait la même tendance dans les 3 bras (en moyenne : 104,4, 103,1 et 100,5 mg/dl respectivement).

Ces différences entre le bras chlortalidone vs les deux autres bras étaient significatives.

Le nombre moyen de médicaments antihypertenseurs à la fin de l'étude était de 1,8, 1,9 et 2,0 respectivement dans les bras chlortalidone, amlodipine et lisinopril, mais le pourcentage de patients sous bêta-bloquants qui ont été également associés au développement d'un diabète n'a pas été fourni par les auteurs.

Dans l'**étude LIFE** (329), 9 193 patients hypertendus (PAS de 160 à 200 mmHg ; PAD de 95 à 115 mmHg) de 55 à 80 ans, ayant une hypertrophie ventriculaire gauche définie par des critères électrocardiographiques, ont été randomisés pour recevoir du losartan ou de l'aténolol.

Chez les 7 998 patients initialement non diabétiques, 242 ont développé un diabète, moins fréquemment les patients sous losartan que sous aténolol : 13,0 vs 17,5 pour 1 000 patients-année.

L'incidence du diabète a cependant été similaire chez les patients ayant initialement une atteinte vasculaire (AIT ou AVC, infarctus du myocarde ou angor, artériopathie des membres inférieurs) dans le groupe losartan (n = 1 203) et le groupe aténolol (n = 1 104) : 6,9 % et 7,4 % respectivement.

Par contre, dans le groupe de patients n'ayant pas d'atteinte vasculaire initialement, l'incidence du diabète était significativement inférieure dans le groupe losartan (n = 3 402) que dans le groupe aténolol (n = 3 484) : 5,7 % vs 8,2 %, soit une réduction relative de 31 %. Il n'y avait pas, semble-t-il, de différences concernant les autres traitements anti-hypertenseurs, notamment l'utilisation des diurétiques, entre les 2 groupes. Dans cette étude, les facteurs de risque de diabète ont été étudiés (sur 7 436 patients, 562 ont développé un diabète au cours du suivi : 242 sous losartan et 320 sous aténolol) (330).

Les facteurs de risque étaient notamment en analyse univariée : la glycémie initiale, le rapport cholestérol total/ HDL-cholestérol, l'indice de masse corporelle, la pression artérielle systolique, le score de risque de Framingham, l'existence d'une HTA traitée avant



l'étude, la fréquence cardiaque, l'hémoglobine, la créatininémie, l'uricémie et l'exercice physique ; à l'inverse, le cholestérol total et le HDL-cholestérol pris séparément et l'exercice physique avaient un rôle protecteur.

La pression artérielle systolique et l'indice de masse corporelle avaient déjà été identifiés comme des facteurs risque de diabète dans des études de population (331).

Par contre, d'autres paramètres n'ont pas été retrouvés (âge, alcool, tabagisme). À la fois chez les patients traités par aténolol et ceux traités par losartan, les facteurs modulant le risque de diabète étaient : la glycémie initiale, le taux de HDL-cholestérol, l'indice de masse corporelle, et la pression artérielle systolique. Le poids de chacun de ces paramètres était identique que les patients soient traités par aténolol ou losartan.

**Dans le *Captopril Prevention Project* (CAPPP) (274)**, 10 985 patients hypertendus (PAD  $\geq$  100 mmHg) de 25 à 66 ans ont été randomisés pour recevoir un traitement antihypertenseur à base d'un IEC, le captopril, ou à base de diurétiques thiazidiques et/ou de bêta-bloquants. Parmi les sujets non diabétiques initialement, 337 devinrent diabétiques dans le groupe captopril et 380 dans le groupe diurétique thiazidique/bêta-bloquant (RR = 0,79, p = 0,007).

**Dans l'étude *INSIGHT* (332)**, 6 321 patients hypertendus (PA  $\geq$  150/95 mmHg ou  $\geq$  160 de PAS) de 55 à 80 ans ont été randomisés pour recevoir soit un inhibiteur calcique, de la nifédipine à libération prolongée 30 mg (nifédipine GITS), soit un diurétique (hydrochlorothiazide 25  $\mu$ g + amiloride 2,5 mg = co-amilozide).

L'incidence de nouveaux cas de diabète a été significativement plus élevée dans le groupe diurétique (co-amilozide) par rapport au groupe inhibiteur calcique (nifédipine) : 5,6 % vs 4,3 %.

**Dans l'étude *NORDIL* (333)**, 10 881 patients hypertendus (PAD  $\geq$  100 mmHg) de 50 à 74 ans ont été randomisés pour recevoir soit un inhibiteur calcique, du diltiazem, soit un diurétique thiazidique, ou un bêta-bloquant ou les deux. L'incidence de nouveaux cas de diabète a été un peu plus élevée dans le groupe diurétique/bêta-bloquant que dans le groupe diltiazem mais la différence n'était pas significative (10,8 vs 9,4 pour 1 000 patients-années, p = 0,14).

**Dans l'étude *Stop-hypertension* (334)**, 6 614 patients hypertendus de 70 à 84 ans ont été randomisés pour recevoir soit un traitement à base de diurétiques (thiazidiques et/ou amiloride) et/ou bêta-bloquants, soit à base d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (énalapril ou lisinopril) et/ou d'inhibiteurs calciques (félodipine ou isradipine). L'incidence du diabète a été identique dans ces 2 groupes.

**Dans l'étude *HOPE* (207)**, l'incidence des nouveaux cas de diabète était significativement plus faible dans le groupe IEC ramipril (3,6 % vs 5,4 %) que dans le groupe placebo.

**Dans l'étude *SCOPE* (6)**, moins de patients dans le groupe ARA II (candesartan) que dans le groupe placebo ont présenté un diabète, mais la différence n'était pas significative (4,3 % vs 5,3 %, p = 0,09).

**Dans l'étude *INVEST* (8)**, les patients randomisés pour recevoir une stratégie à base de vérapamil (inhibiteur calcique) ont moins souvent développé un diabète que ceux recevant le bêta-bloquant aténolol [RR : 0,85 (0,77-0,95)].

Dans l'analyse effectuée, le traitement par un IEC, le trandolapril (utilisé respectivement chez 62,9 % versus 51,9 % des patients du groupe vérapamil et du groupe aténolol) était protecteur et la protection était dose-dépendante. Le traitement par diurétique thiazidique augmentait ce risque, surtout lorsque la dose était de 25 mg par jour. Le sous-groupe ayant à la fois un thiazidique et l'aténolol semblait avoir un risque de diabète plus important.

**Dans l'étude VALUE** (9), par rapport au groupe valsartan, plus de patients du groupe amlodipine (inhibiteur calcique) ont présenté un diabète de novo (13,1 % vs 16,4 %,  $p < 0,0001$ ).

**Dans l'étude UKPDS 39** (273) portant exclusivement sur des patients diabétiques de type 2, les patients inclus ont été randomisés pour recevoir soit un IEC, du captopril, soit un bêta-bloquant, de l'aténolol. Les patients sous aténolol ont pris plus de poids pendant le suivi que ceux sous captopril (3,4 vs 1,6 kg) et ont nécessité une intensification du traitement anti-diabétique plus fréquemment que ceux sous captopril (66 % *versus* 53 %) L'hypoglycémie est un effet indésirable classique du captopril, que l'on ne retrouve pas avec l'aténolol.

**En conclusion**, les IEC et les ARA II réduisent probablement l'incidence du diabète par rapport aux thiazidiques et aux bêta-bloquants qui ont possiblement un effet délétère, et peut-être vis-à-vis des inhibiteurs calciques, mais l'effet protecteur vis-à-vis de cette classe s'il existe est quantitativement moins important. Il n'y a pas de données claires pour les autres classes de médicaments antihypertenseurs. Il s'agit probablement d'un diabète « vrai » et non d'une simple hyperglycémie.

## IX. SUIVI DU PATIENT HYPERTENDU

### IX.1. Observance du traitement antihypertenseur

Dans une étude portant sur 968 sujets hypertendus, il a été rapporté que 70,9 % des patients venaient régulièrement aux visites de contrôle (335). Les autres patients ( $n = 282$ , 29,1 %) ne se présentèrent pas à au moins 3 des visites prévues. Parmi ces 282 patients, 20 % avaient arrêté tout traitement antihypertenseur lors des contacts téléphoniques organisés.

Dans d'autres études, le taux d'arrêt des traitements antihypertenseurs s'élève jusqu'à 50 % (336) Il a été estimé que l'inobservance est à l'origine de 50 % des échecs thérapeutiques.(337).

Cependant, une étude cas-témoins parue en 2001 (338) a suggéré que les patients ayant une HTA résistante n'avait pas une observance plus mauvaise que les autres. En effet, 110 patients hypertendus traités depuis au moins 4 semaines ont bénéficié d'une surveillance de leur observance par un pilulier électronique et d'une mesure de leur pression artérielle par MAPA sur 12 heures. La PA a été jugée contrôlée lorsqu'en MAPA elle était  $< 135/85$  mmHg chez les sujets de moins de 60 ans et  $< 155/90$  chez les sujets de 60 ans et plus. L'observance était considérée comme bonne si les doses de médicaments étaient prises dans plus de 80 % des cas.

L'observance était bonne chez 82 % des patients ayant une HTA non contrôlée *versus* 85 % des patients dont la PA était contrôlée.

**En conclusion**, l'inobservance concernant les mesures diététiques, pharmacologiques, et l'assiduité aux consultations est associée à un pronostic défavorable. Elle traduit souvent une relation médecin-malade déficiente.

Une attitude d'écoute et l'instauration d'un véritable partenariat basé sur l'information et la confiance sont probablement les meilleures mesures préventives.

### IX.2. Fréquence des visites de suivi

La fréquence des visites de suivi a été précisée dans les RPC de l'Anaes sur le thème de l'HTA parues en 2000 (1)

Certaines recommandations internationales prennent en compte la notion de risque cardiovasculaire pour fixer la périodicité des visites de suivi.

**Les recommandations australiennes (16)** proposent, pour les patients chez qui l'objectif tensionnel est atteint, une visite tous les 3 mois pour les patients à très haut risque (> 30 % à 10 ans), tous les 6 mois pour les patients à haut risque (15-20 % à 10 ans) ou à risque moyen (10-15 %).

Des recommandations similaires sont proposées dans les recommandations de la Société européenne d'HTA en 2003 (17).

**En conclusion**, si la PA est contrôlée, les visites de suivi peuvent être de 6 mois en cas de risque cardio-vasculaire faible. En cas d'antécédents cardio ou cérébro-vasculaires, d'insuffisance rénale ou de diabète ou si la PA n'est pas contrôlée, la fréquence doit être de 1 à 3 mois. Le suivi sera d'autant plus rigoureux et répété en cas de PA mal contrôlée et de risque cardio-vasculaire élevé.

### **IX.3. HTA résistante**

Elle est habituellement définie comme une pression artérielle restant au-dessus de la cible thérapeutique fixée (le plus souvent 140/90 mmHg) chez un patient traité par une association de 3 médicaments antihypertenseurs dont un diurétique ou parfois 2 médicaments antihypertenseurs à dose maximale (recommandations australiennes 2004) (16).

En cas d'HTA résistante et selon les recommandations internationales, il est recommandé de :

- s'assurer que les mesures hygiéno-diététiques sont respectées (alcool, apport sodé, surpoids, etc.) ;
- vérifier la pression artérielle par MAPA ou automesure pour confirmer la réalité de cette HTA réfractaire ;
- vérifier l'absence de médicaments qui peuvent élever la pression artérielle ou réduire l'activité des médicaments antihypertenseurs (ex. : antiépileptiques) ;
- vérifier la dose et le type de diurétique prescrit et la fonction rénale du patient ;
- explorer le patient à la recherche d'une cause secondaire d'HTA.

#### **Le rôle du médecin et du malade au cours de l'HTA résistante**

Il a été rapporté que les patients ayant une HTA résistante sont plus souvent inobservants. Cependant, récemment, le taux de patients inobservants s'est révélé similaire chez des patients contrôlés et chez des patients ayant une HTA résistante (338).

Dans tous les cas, il semble important de référer le patient à une équipe spécialisée pour évaluation.

L'attitude des médecins vis-à-vis de l'HTA non contrôlée a été analysée dans une étude américaine récente (339).

Dans ce travail, 21 médecins ont répondu à un questionnaire concernant leurs patients vus au cours de 270 visites et les patients inclus ayant une HTA non contrôlée ont également été interviewés.

Le contrôle tensionnel a été jugé satisfaisant chez 30 % des médecins, satisfaisant pour la diastolique chez 16 % et limite chez 10 %.

Lors de 93 % des visites, la pression artérielle était  $\geq$  140 mmHg. Ces médecins ont indiqué que la mise en route d'un traitement antihypertenseur était justifiée lorsque la PA était supérieure à 150/91 mmHg en moyenne (soit > de 10 mmHg à la limite de la systolique définie dans le JNC VII).

Autrement dit, la pression artérielle n'était pas contrôlée car les médecins acceptent chez leurs patients une pression artérielle plus élevée qu'ils ne devraient.

L'attitude pas assez agressive des médecins en termes de traitement antihypertenseur a été mise en évidence dans d'autres études et peut être à l'origine d'un contrôle tensionnel insuffisant dans bien des cas (340).

La formation continue des praticiens a un rôle décisif dans la mise à jour des connaissances.

Dans un travail récent, il existait une relation inverse entre le nombre d'années depuis l'installation et la connaissance réelle des recommandations (341).

**En conclusion**, les patients ayant une HTA résistante (définie comme : cible de PA non obtenue malgré une trithérapie dont un diurétique) doivent être adressés à une équipe spécialisée, après vérification du non-contrôle de la PA par automesure ou MAPA.

Certaines causes sont particulièrement à rechercher :

- HTA secondaires (hyperaldostéronisme primaire, sténose de l'artère rénale, phéochromocytome, etc.) ;
- toxiques (alcool, réglisse, etc.) ou médicamenteuses (AINS, antiépileptiques, anti-dépresseurs, pilule, etc.) ;
- erreurs thérapeutiques (doses ou associations inadaptées) ou erreurs diététiques ou inobservance.

#### **IX.4. Recours au médecin spécialisé ou à l'équipe spécialisée dans la prise en charge des cas difficiles de patients hypertendus**

La détection, l'évaluation, la prise en charge en charge et le suivi du patient hypertendu sont du domaine du médecin généraliste.

Dans un certain nombre de cas, le médecin habituel est amené à recourir à un avis auprès d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'HTA (que ce médecin soit généraliste ou spécialiste), d'un médecin spécialiste (cardiologue, néphrologue, diabétologue, neurologue, gériatre, etc.) et d'une équipe spécialisée selon les cas. Ce recours est encouragé notamment dans les situations suivantes :

- constatation d'une HTA réfractaire (après vérification par l'utilisation d'une mesure ambulatoire de la réalité de l'HTA réfractaire) ;
- suspicion d'une HTA secondaire ;
- insuffisance cardiaque, troubles du rythme cardiaque ou anomalies cliniques ou électriques pouvant faire évoquer une pathologie coronarienne ;
- insuffisance rénale, protéinurie ou hématurie ;
- diabète ;
- déclin cognitif (MMSE < 24) ;
- sténose carotidienne symptomatique ou serrée asymptomatique ;
- dépistage d'un anévrisme de l'aorte abdominale.

## **X. PERSPECTIVES**

### **X.1. Mesure de la PA**

La PA est mesurée au cabinet médical depuis des décennies. Nos recommandations s'orientent à présent vers une utilisation plus large de la mesure ambulatoire de la pression artérielle.

L'organisation pratique de ces mesures sera à évaluer de manière précise dans les années à venir tant du point de vue du médecin que de celui du patient.

Il est essentiel que la validation initiale des appareils de mesure de la PA soit réalisée pour tous les appareils disponibles dans le commerce, y compris les appareils anaéroïdes de deuxième génération. Même validés sur le plan métrologique, tous ces appareils nécessitent une vérification régulière qui est particulièrement difficile à mettre en œuvre : le groupe de travail insiste sur la nécessité de mettre en place des modalités de contrôle régulier de ces appareils.

### **X.2. Évaluation du patient hypertendu**

À ce jour, il est encore nécessaire de mieux évaluer le rôle et le coût de l'utilisation de marqueurs de risque intermédiaire dans le but d'affiner le risque cardio-vasculaire, neurologique ou rénal, avant de proposer ou non leur utilisation systématique.

### **X.3. Développer l'information et l'éducation du patient**

L'implication du patient dans la prise en charge de sa maladie reste un objectif majeur pour améliorer l'observance thérapeutique. Expliquer au patient les enjeux de la maladie hypertensive, personnaliser l'éducation aux mesures hygiéno-diététiques, former et informer le patient à l'utilisation de l'automesure et enfin privilégier la qualité de vie en évaluant régulièrement la tolérance aux traitements sont autant de démarches préconisées pour favoriser une collaboration active patient-médecin.

### **X.4. Mesures de santé publique**

L'augmentation de l'incidence de l'HTA est un problème de santé publique majeur au même titre que celle de l'obésité et du diabète. Le contrôle tensionnel et la prise en charge des facteurs de risque peuvent probablement être améliorés chez la grande majorité des patients, comme le montrent les résultats des essais thérapeutiques dans des populations aussi variées que les hypertendus non compliqués, les diabétiques, les patients coronariens et insuffisants rénaux. Le non-contrôle de la PA est une perte de chance pour le patient hypertendu qui peut le plus souvent être évitée dans le cadre d'une relation médecin-malade de qualité.

Cependant, au-delà des mesures individuelles, ce problème de santé publique réclame des actions généralisées, volontaristes, de santé publique et d'éducation à la santé, débutant à l'école et se poursuivant tout au long de l'existence. Comportement alimentaire, prévention de l'intoxication tabagique chez les adolescents et promotion de l'exercice physique seront probablement dans l'avenir plus efficaces en termes de santé publique que la recherche systématique de nouveaux marqueurs de risque ou de nouveaux traitements pharmacologiques coûteux.

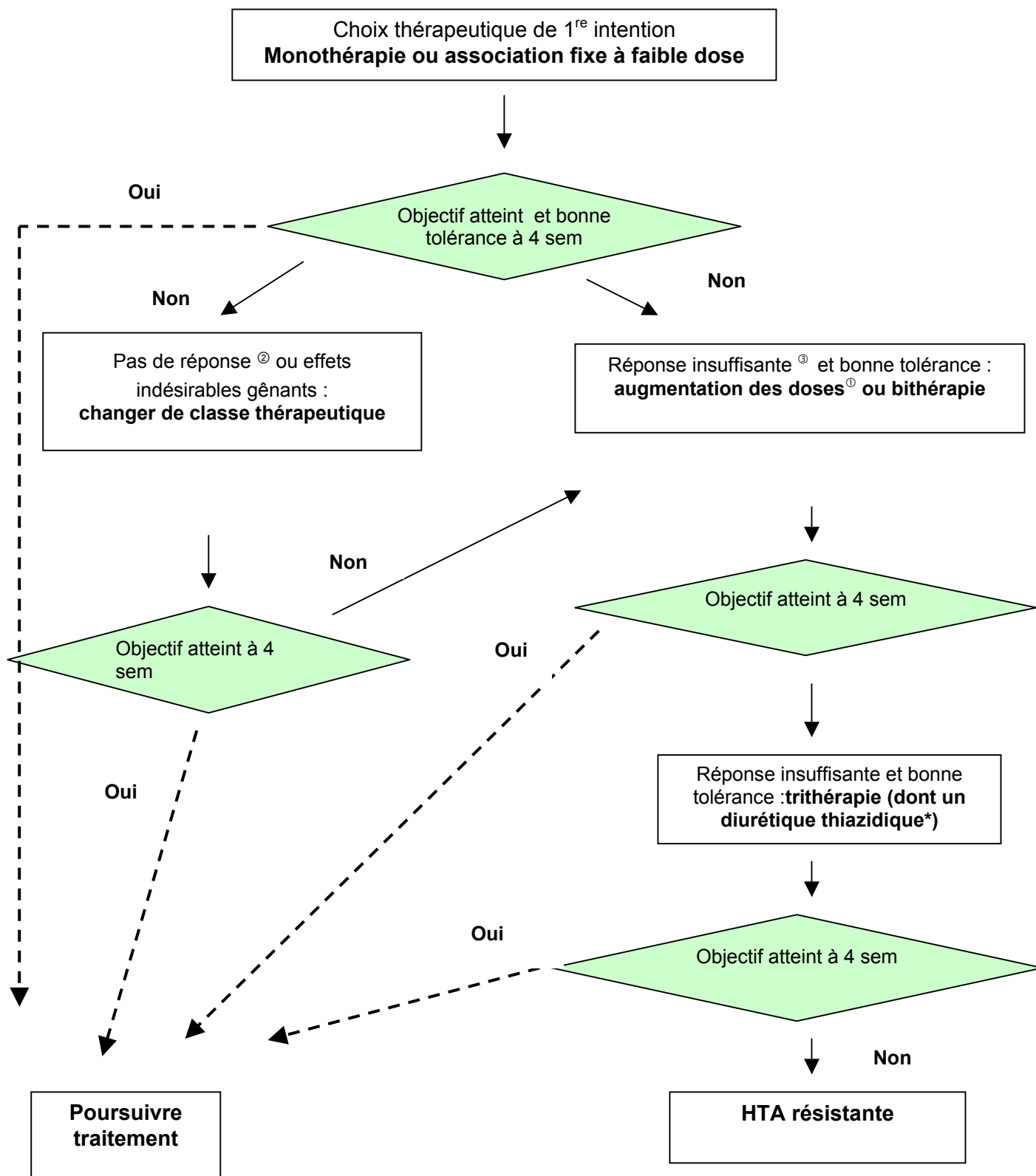
## GLOSSAIRE

ADO	Antidiabétiques Oraux
ACFA	Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
AHA	American Heart Association
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AIT	Accident Ischémique Transitoire
ALLHAT	<i>Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial</i>
ANPB2	<i>Second Australian National Blood Pressure Study</i>
ARAI1 ou ARA2	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II.
ASCOT	<i>Scandinavian Cardiac Outcomes Trial</i>
AVC	Accident vasculaire cérébral
BHS	<i>British Hypertension Society</i>
CAMELOT	<i>Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis</i>
<b>CARDIA</b>	<i>Coronary Artery Risk Development in Young Adults</i>
CONVINCE	<i>Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular Endpoints</i>
CPAP appareil	Appareil d'assistance ventilatoire non invasive : « Continuous Positive Airway Pressure »
CRP	C réactive protéine
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DIABHYCAR	<i>Diabetes, Hypertension, Cardiovascular events, and Ramipril</i>
ECG	electrocardiogramme
EIM	Epaisseur de l'intima média
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
EUROPA	<i>EUropean trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease</i>
EWPHE	<i>European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly</i>
HDFP	Hypertension Detection and Follow up Program
HEP	<i>The Randomised Trial of the Treatment of Hypertension in Elderly Patients in Primary Care</i>
HOPE	<i>Heart Outcomes Prevention Evaluation</i>
HOT	<i>Hypertension Optimal Treatment</i>
HR	Hazard Ratio
HTA réfractaire	définie par une pression artérielle >140/90 mmHg malgré un traitement associant 3 médicaments antihypertenseurs au moins
HVG	Hypertrophie ventriculaire gauche
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IDNT	The Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial
INSIGHT	International Nifedipine GITS Study of Intervention as a Goal in Hypertension Treatment
INVEST	International Verapamil SR Trandolapril Study
IHPAF	Incidence de l'HTA dans la Population Active Française
IRMA	<i>2 Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria</i>
IRCT	Insuffisance rénale chronique terminale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
JNC	<i>Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure</i>
LIFE	<i>Losartan Intervention For Endpoint</i>
MAPA	Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MDRD	<i>Modification of diet in Renal disease study</i>
MMSE	Mini Mental State Examination (voir annexe 1)

MONICA	<i>MONItor trends and determinants of CArdiovascular disease</i>
NHF	National Heart Foundation
Nice	National Institute for Clinical Excellence
OCTAVE	<i>Omapatrilat Cardiovascular Treatment Assessment Versus Enalapril</i>
PA	Pression artérielle
PAD	Pression artérielle diastolique
PAM	Pression artérielle moyenne
PAS	Pression artérielle systolique
Patient <i>non-dippers</i>	patient dont la PA ne diminue pas durant le sommeil ou diminue de moins de 10% par rapport à la PA en période d'éveil
PEACE	<i>Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition</i>
PHENOMEN	<i>General medical observation results in a national study</i>
PP	Pression pulsée : différentielle entre pression artérielle systolique et pression artérielle diastolique (PAS – PAD).
PREHSI	<i>Treatment decision as a function of cardiovascular risk in isolated systolic hypertension in general medicine</i>
PREVEND	Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease
PROGRESS	<i>Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study</i>
PROSPER	<i>Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk</i>
PROVE-IT	<i>Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy</i>
RENAAL	<i>Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan</i>
REVERSAL	<i>Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering</i>
RPC	Recommandations pour la Pratique Clinique
RR	Risque Relatif
SAOS	syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SAMPLE	<i>Study on Ambulatory Pressure and Lisinopril Evaluation</i>
SAVE	<i>Survival and Ventricular Enlargement</i>
SCOPE	<b>Study on Cognition and Prognosis in the Elderly</b>
SHEAF	<i>Self measurement of blood pressure at Home in the Elderly: Assessment and Follow-up</i>
SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program
STOP	Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia
SYSTEUR	The Systolic Hypertension in Europe
TDM	Tomodensitométrie
TOHP	Trials of Hypertension Prevention
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
VALIANT	VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion
VALUE	<i>Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation</i>

## FIGURE ET ALGORITHME

Figure 1. Stratégie d'adaptation du traitement médicamenteux.



① Augmentation des doses : recommandée en fonction du profil de tolérance du traitement et sachant que selon les classes thérapeutiques, l'augmentation des doses n'aboutit pas systématiquement à une augmentation de l'efficacité.

② Absence de réponse : baisse de la PAS < 10 % de la PAS initiale.

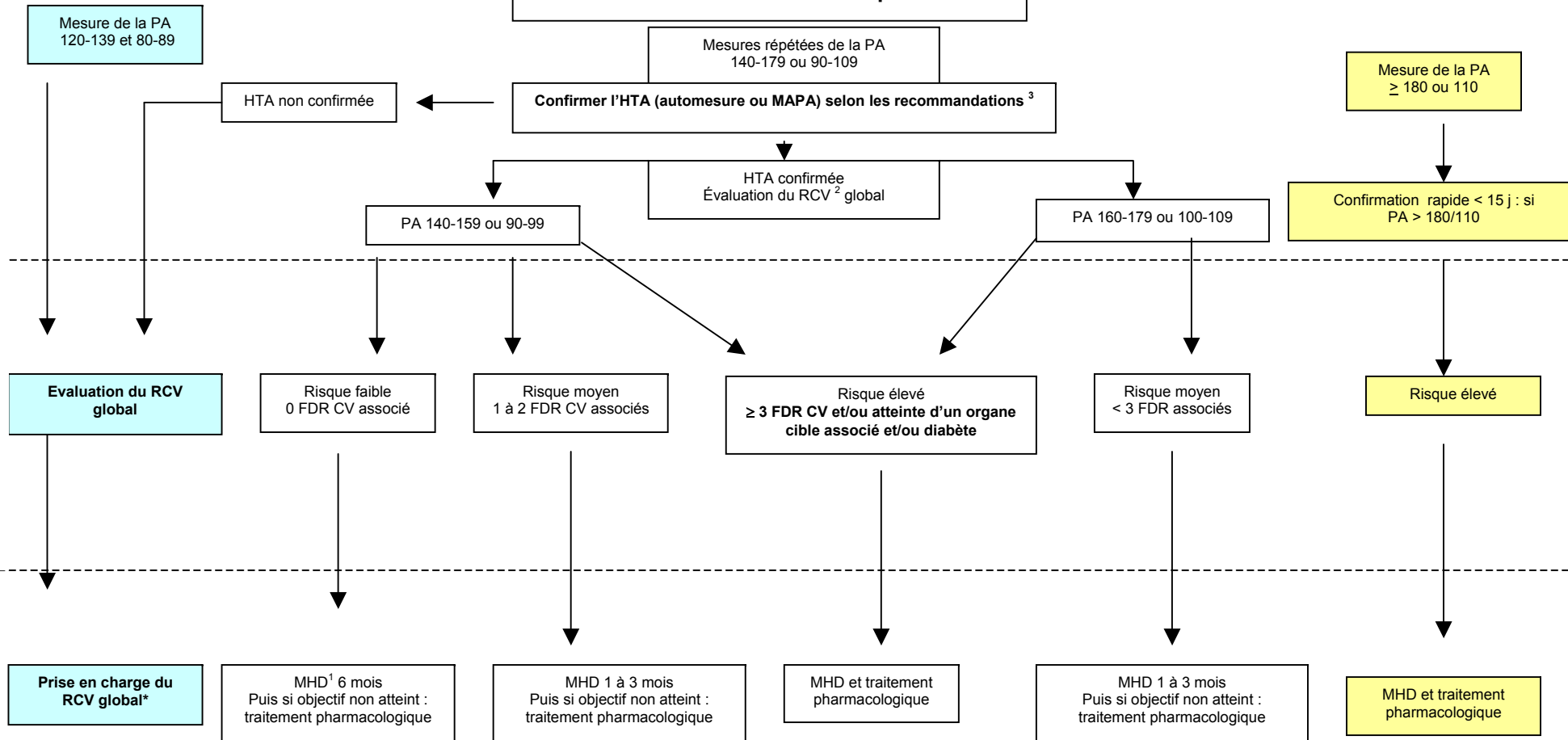
③ Réponse insuffisante : baisse de PAS > 10 % de la PAS initiale mais persistance de la PA au-dessus des objectifs tensionnels.

\*sauf en cas d'insuffisance rénale



**Prévention cardio-vasculaire primaire**

D I A G N O S T I C  
E S T I M A T I O N  
D U  
R C V  
T R A I T E M E N T



\*Correction des facteurs de risque associés et/ou prise en charge des populations spécifiques (Prévention secondaire ou situations assimilées)

<sup>1</sup> MHD : mesures hygiéno-diététiques  
<sup>2</sup> : RCV : risque cardio-vasculaire

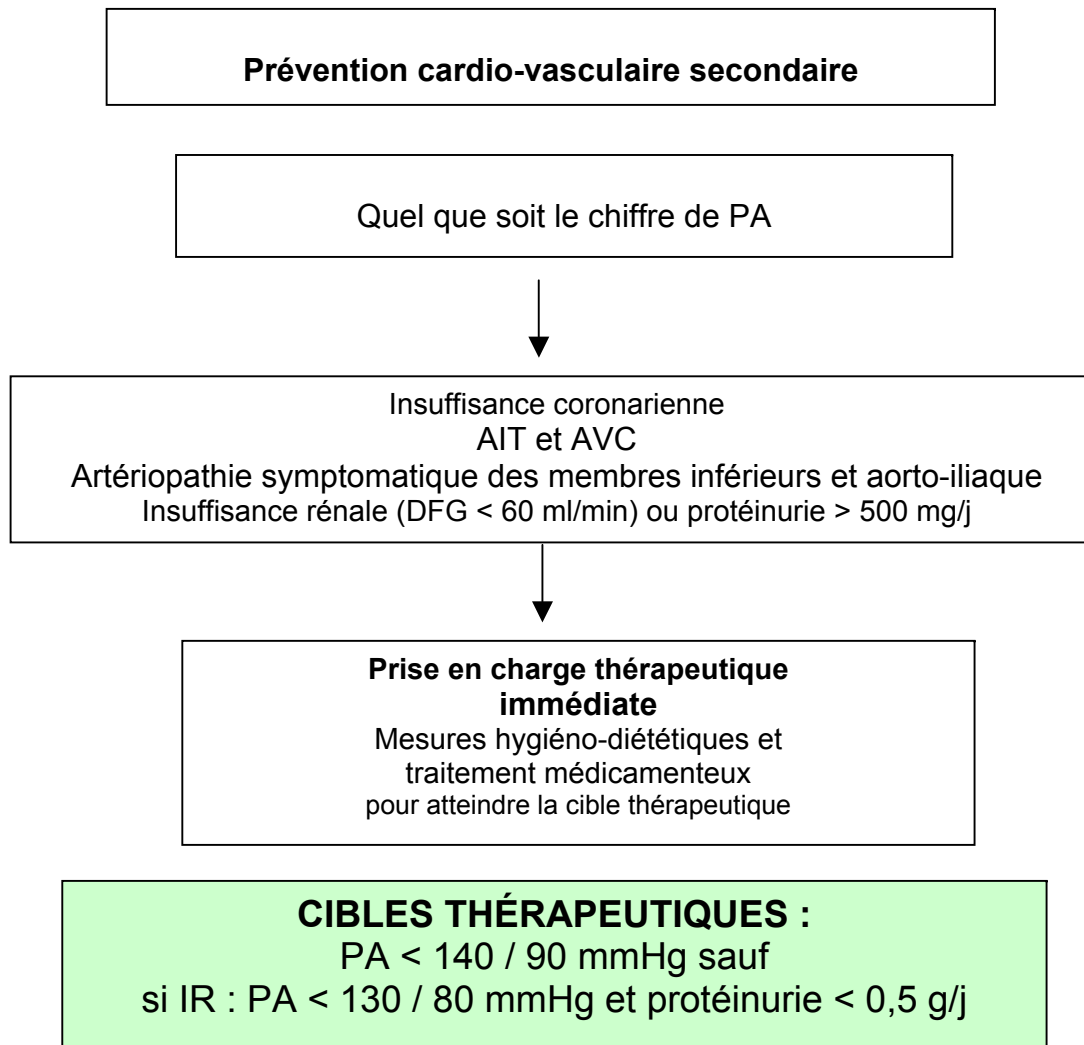
<sup>3</sup> : - Si PA comprise entre 140-179/90-109 mmHg et en l'absence d'une atteinte des organes cibles, d'antécédent cardio- ou cérébro-vasculaire, de diabète ou d'insuffisance rénale  
 - Si le patient est âgé, après s'être assuré de sa faisabilité

**CIBLES THÉRAPEUTIQUES :**  
**PA < 140 / 90 mmHg** sauf  
 si diabète PA < 130 / 80 mmHg

**Atteinte des organes cibles :**  
 - hypertrophie ventriculaire gauche  
 - microalbuminurie : 30 à 300 mg/j

**Facteurs de risque (FDR) :**

- Âge (> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme)
- Tabagisme
- Antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce [(infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou un autre parent du premier degré de sexe masculin ; et/ou infarctus du myocarde ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou une parente du premier degré, et/ou AVC précoce (< 45 ans)]
- Diabète
- Dyslipidémie : LDL-cholestérol ≥ 1,60 g/l (4,1 mmol/l), HDL-cholestérol ≤ 0.40 a/l (1 mmol/l) quel que soit le sexe



## ANNEXE I. MINI-MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) D'APRÈS FOLSTEIN, 1975 (342) VERSION GRECO D'APRÈS DEROUESNE, 1999 (343)\*.

### Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

1. En quelle année sommes-nous ? .....
2. En quelle saison ? .....
3. En quel mois ? .....
4. Quel jour du mois ? .....
5. Quel jour de la semaine ? .....

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons : .

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? .....   
(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? .....
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? .....
9. Dans quelle région est situé ce département ? .....
10. À quel étage sommes-nous ici ? .....

### Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare .....
12. Fleur .....
13. Porte .....

Répétez les 3 mots.

### Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93 .....
15. 86 .....
16. 79 .....
17. 72 .....
18. 65 .....

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

### Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare .....
20. Fleur .....
21. Porte .....

### Langage

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ? .....
23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ? .....
24. Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et" .....
25. Posez une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :  
Prenez cette feuille de papier avec la main droite .....
26. Pliez-la en deux .....
27. Et jetez-la par terre .....
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :  
"Fermez les yeux" et dire au sujet : Faites ce qui est écrit .....
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :  
Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.  
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe et avoir un sens.

### Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :  
"Voulez-vous recopier ce dessin ?" .....

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

SCORE GLOBAL/30 (score < 24 suspicion de démence, proposer un bilan spécialisé).

\*© Masson Editeur. DerouesnéC, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Le Mental-State Examination(MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitive des patient par le clinicien. Presse Méd. 1999;28:1141-8. Nous remercions les Editions Masson qui ont accepté à titre gracieux la reproduction de ce texte issue de leur fonds éditorial ([www.masson.fr/revues/pm](http://www.masson.fr/revues/pm) Pour en savoir plus sur La Presse Médicale)

---

## **ANNEXE II. SYNDROME MÉTABOLIQUE DÉFINI PAR AU MOINS 3 FACTEURS DE RISQUE CARDIO-VASCULAIRE (NCEP-ATP III) ADAPTÉ DE NCEP, 2001(344)**

---

<b>Facteur de risque</b>	<b>Niveau seuil</b>
Obésité abdominale*	Tour de taille
- Homme	> 102 cm
- Femme	> 88 cm
Triglycérides	≥ 1,5 g/l
HDL-cholestérol	
- Homme	< 0,4 g/l
- Femme	< 0,5 g/l
Pression artérielle	≥ 130/ ≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun	≥ 1,10 g/l

\* Le surpoids et l'obésité sont associés à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique. Cependant, l'obésité androïde est mieux corrélée au syndrome que l'indice de masse corporelle (IMC). La mesure du tour de taille est recommandée pour identifier le syndrome métabolique.

## ANNEXE III. TABLE DE COMPOSITION DES ALIMENTS : ALIMENTS RICHES EN SODIUM.

Le sodium joue un rôle capital dans la régulation de la pression osmotique, de l'équilibre hydro-électrolytique et de la masse hydrique de l'organisme. C'est le principal ion des liquides extra-cellulaires. (disponible sur le site de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments : [www.afssa.fr](http://www.afssa.fr))

Teneur en sodium (mg/100 g)	Lait et produits laitiers	Céréales et dérivés	Produits carnés	Fruits, légumes et autres végétaux	Œufs et ovoproduits	Poissons, mollusques et crustacés	Autres
38 850							Sel fin
35 000							Sel de mer
15 000							Cube pour bouillon
5 000 - 6 000						Anchois à l'huile	Sauce de soja
3 000 - 4 000				Olive noire en saumure			
2 000 - 3 000			Jambon sec Saucisson sec Jambon cru			Œufs de lompe en semi-conserve	Moutarde
1 500 - 2 000	Roquefort		Bacon fumé cuit Filet de bacon cuit Salami Jambon fumé	Olive verte en saumure		Caviar en semi-conserve Crevette cuite	
1 200 - 1 500	Feta Sainte-Maure Bleu d'Auvergne Fourme d'Ambert		Poitrine de porc fumée			Saumon fumé	Amuse-gueule Vinaigrette Riz cantonais
1 100 - 1 200	Carré de l'Est						Ketchup Biscuits apéritif
1 000 - 1 100	Edam Maroilles Fromage fondu	Biscuit sec	Cervelas Saucisson à l'ail Mortadelle Saucisse de Strasbourg Saucisse cocktail			Pâté à base de poisson ou de crustacés Bigorneau cuit	Sauce vinaigrette allégée
900 - 1 000	Morbier Cantal Munster Parmesan	Céréales de petit déjeuner	Fromage de tête Jambon cuit Merguez Saucisse de Francfort				
800 - 900	Beurre demi-sel Reblochon Tomme Fromage des Pyrénées Camembert Chaource	Pop-corn salé	Boudin noir			Hareng saur Haddock fumé	Pomme de terre dauphine Hot-dog à la moutarde Biscuit apéritif au fromage Friand à la viande

Attention ! Ce tableau n'est pas exhaustif, il est réalisé à partir des données disponibles à ce jour.

## RÉFÉRENCES

1. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Paris: Anaes; 2000.
2. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
3. 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.
4. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, *et al.* A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348(7):583-92.
5. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, *et al.* Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163(9):1069-75.
6. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, *et al.* The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21(5):875-86.
7. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362(9386):782-8.
8. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, *et al.* A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(21):2805-16.
9. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, *et al.* Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363(9426):2022-31.
10. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, *et al.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
11. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, *et al.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
12. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):870-8.
13. Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JFE, Passa P, Ménard J. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004;328(7438):495-500.
14. National Heart Lung and Blood Institute. Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JNC VII. Bethesda: NHLBI; 2003.
15. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Pooter JF. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004;328:634-40.
16. National Heart Foundation of Australia. Hypertension management. Guide for doctors 2004. Melbourne: NAFA; 2004.
17. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2003 European society of hypertension - European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
18. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360(9349):1903-13.
19. Kannel WB, Vasan RS, Levy D. Is the relation of systolic blood pressure to risk of cardiovascular disease continuous and graded, or are there critical values? *Hypertension* 2003;42(4):453-6.
20. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, *et al.* Risks of untreated and treated isolated systolic

hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355(9207):865-72.

21. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000;85(2):251-5.

22. 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.

23. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, *et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345(18):1291-7.

24. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.

25. He FJ, MacGregor GA. Cost of poor blood pressure control in the UK: 62,000 unnecessary deaths per year. *J Hum Hypertens* 2003;17(7):455-7.

26. Andersson OK, Almgren T, Persson B, Samuelsson O, Hedner T, Wilhelmsen L. Survival in treated hypertension: follow up study after two decades. *BMJ* 1998;317(7152):167-71.

27. Haut Comité de la santé publique. La santé en France 2002. Paris: HCSP; 2002.

28. Girerd X, Mourad JJ, Vaisse B, Poncelet P, Mallion JM, Herpin D. Estimation of the number of patients treated for hypertension, diabetes or hyperlipidemia in France: FLAHS study 2002. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2003;96(7-8):750-3.

29. Direction générale de la santé. Hypertension artérielle. Paris: DGS/ GTNDO; 2003.

30. Les registres français des cardiopathies ischémiques. Facteurs de risque et comportements de prévention dans la population des trois registres MONICA-France. Enquête de population 1994-1997. Paris: Fédération Française de Cardiologie; 1998.

31. Frerot L, Le Fur P, Sermet C. Hypertension artérielle : prévalence et prise en charge thérapeutique. Paris: CreDES; 1999.

32. De Gaudemaris R, Lang T, Chatellier G, Larabi L, Lauwers-Cances V, Maitre A, *et al.* Socioeconomic inequalities in hypertension prevalence and care: the IHPAF Study. *Hypertension* 2002;39(6):1119-25.

33. Amar J, Vaur L, Perret M, Bailleau C, Etienne S, Chamontin B. Contrôle de l'hypertension artérielle en médecine générale en France selon le risque global. *Arch Mal Cœur*

*Vaiss* 2001;94(8):843-5.

34. Amar J, Vaur L, Perret M, Bailleau C, Etienne S, Chamontin B. Hypertension in high-risk patients: beware of the underuse of effective combination therapy (results of the PRATIK study). *J Hypertens* 2002;20(4):779-84.

35. Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens* 2003;21(6):1199-205.

36. Denolle T, Gallois H, L'Hostis P, Cimarosti I. Décision thérapeutique en fonction du risque cardio-vasculaire dans l'HTA systolique isolée en médecine générale. Étude PREHSI. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2002;95(7-8):678-81.

37. Chamontin B, Poggi L, Lang T, Menard J, Chevalier H, Gallois H, *et al.* Prevalence, treatment, and control of hypertension in the French population: data from a survey on high blood pressure in general practice, 1994. *Am J Hypertens* 1998;11(6 Pt 1):759-62.

38. Mounier-Vehier C, Amah G, Covillard J, Jaboureck O, Phan TM. Management of essential arterial hypertension and cardiovascular risk levels. Observation in general medicine: national PHENOMEN study. Evaluation and stratification of cardiovascular risk based on the 2000 Anaes recommendations in a population of hypertensive patients. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2002;95(7-8):667-72.

39. Chamontin B, Lang T, Vaisse B, Nicodeme R, Antoine MP, Lazorthes ML, *et al.* Données régionales sur la prise en charge de l'hypertension artérielle en France. A propos de l'enquête PHARE menée en médecine générale. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2001;94(8):823-7.

40. Chamontin B, Lang T, Vaisse B, Nicodeme R, Antoine MP, Lazorthes ML, *et al.* Hypertension artérielle et facteurs de risque cardiovasculaire associés chez les diabétiques. À propos de l'enquête PHARE menée en médecine générale. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2001;94(8):869-73.

41. Lang T, De Gaudemaris R, Chatellier G, Hamici L, Diene E. Prevalence and therapeutic control of hypertension in 30,000 subjects in the workplace. *Hypertension* 2001;38(3):449-54.

42. Cholley D, Souche A, Tilly B, Guilhot J, Salanave B, Fender P, *et al.* HTA sévère : prise en charge des malades hypertendus et diabétiques en France. *Rev Med Ass Mal* 2003;34:103-10.

43. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Hypertension artérielle essentielle de l'adulte de 20 à 80 ans. Paris: Anaes; 1997.

44. Caisse nationale de l'assurance maladie. Prise en charge de l'hypertension artérielle sévère

en France en 1999 et 2000 : bilan intermédiaire du programme d'interventions de l'Assurance Maladie. Paris: CNAMTS; 2002.

45. Fagnani F, Souchet T, Labed D, Gaugris S, Hannedouche T, Grimaldi A. Management of hypertension and screening of renal complications by GPs in diabetic type 2 patients (France-2001). *Diabetes Metab* 2003;29(1):58-64.

46. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, *et al.* Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287(8):1003-10.

47. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith WD, *et al.* Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001;134(1):1-11.

48. Appel LJ. effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA* 2003;289(16):2083-93.

49. Touyz RM, Campbell N, Logan A, Gledhill N, Petrella R, Padwal R. The 2004 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: Part II therapy. *Can J Cardiol* 2004;20(1):55-9.

50. McAlister FA, Straus SE. Evidence based treatment of hypertension. Measurement of blood pressure: an evidence based review. *BMJ* 2001;322(7291):908-11.

51. McKay DW, Campbell NR, Parab LS, Chockalingam A, Fodor JG. Clinical assessment of blood pressure. *J Hum Hypertens* 1990;4(6):639-45.

52. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part I-sphygmomanometry: factors common to all techniques. *BMJ* 2001;322(7292):981-5.

53. Lane D, Beevers M, Barnes N, Bourne J, John A, Malins S, *et al.* Inter-arm differences in blood pressure: when are they clinically significant? *J Hypertens* 2002;20(6):1089-95.

54. Gosse P. Blood pressure should be measured in both arms on the first consultation. *J Hypertens* 2002;20(6):1045-6.

55. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, *et al.* European Society of hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.

56. O'Brien E. Review: a century of confusion; which bladder for accurate blood pressure measurement? *J Hum Hypertens* 1996;10(9):565-72.

57. Poggi L, Andre JL, Lyon A, Mallion JM,

Plouin P. Mesure clinique de la pression artérielle. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1988;81(Suppl HTA):13-20.

58. Andrejack M, Asmar R, Chanudet X, Chau NP, Denolle T, De Gaudemaris R. La pression artérielle. Mesure, variations, interprétations, recommandations. Paris: Maloine; 1997.

59. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, *et al.* Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45(1):142-61.

60. O'Brien E, Beevers G, Lip GY. ABC of hypertension. Blood pressure measurement. Part III-automated sphygmomanometry: ambulatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001;322(7294):1110-14.

61. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: blood pressure measurement. Part II-conventional sphygmomanometry: technique of auscultatory blood pressure measurement. *BMJ* 2001;322(7293):1043-7.

62. Mion D, Pierin AM. How accurate are sphygmomanometers? *J Hum Hypertens* 1998;12(4):245-8.

63. Waugh JJS, Gupta M, Rushbrook J, Halligan A, Shennan AH. Hidden errors of aneroid sphygmomanometers. *Blood Press Monit* 2002;7(6):309-12.

64. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al.* Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens* 2001;19(6):1139-47.

65. Pickering T, James JD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988;259:225-8.

66. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, *et al.* Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni PAMELA Study). *Circulation* 2001;104(12):1385-92.

67. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, *et al.* Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;2(8352):695-8.

68. O'Brien E, Coats A, Owens P, Petrie J, Padfield PL, Littler WA, *et al.* Use and



interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000;320(7242):1128-34.

69. Verdecchia P, O'Brien E, Pickering T, Staessen JA, Parati G, Myers M, *et al.* When can the practicing physician suspect white coat hypertension? Statement from the Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16(1):87-91.

70. Owens PE, Lyons SP, Rodriguez SA, O'Brien ET. Is elevation of clinic blood pressure in patients with white coat hypertension who have normal ambulatory blood pressure associated with target organ changes? *J Hum Hypertens* 1998;12(11):743-8.

71. Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999;34(2):267-72.

72. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, *et al.* Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24(6):793-801.

73. Khattar RS, Senior R, LA. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension: a 10-year follow-up study. *Circulation* 1998;98(18):1892-7.

74. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpitt CJ, Clement D, *et al.* Response to antihypertensive therapy in older patients with sustained and nonsustained systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Circulation* 2000;102(10):1139-44.

75. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, *et al.* Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004;291(11):1342-9.

76. Kario K, Shimada K, Schwartz JE, Matsuo T, Hoshida S, Pickering TG. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):238-45.

77. Wing LM, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid CM. 'Reverse white-coat hypertension' in older hypertensives. *J Hypertens* 2002;20(4):639-44.

78. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999;131(8):564-72.

79. Bobrie G, Genes N, Vaur L, Clerson P,

Vaisse B, Mallion JM, *et al.* Is "isolated home" hypertension as opposed to "isolated office" hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2001;161(18):2205-11.

80. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, *et al.* Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(14):1694-40.

81. Stergiou GS, Skeva II, Zourbaki AS, Moutokalakis TD. Self-monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens* 1998;16(6):725-31.

82. Chatellier G, Day NE, Bobrie G, Menard J. Feasibility study of N-of-1 trials with blood pressure self-monitoring in hypertension. *Hypertension* 1995;25(2):294-301.

83. Mancia G. Reversed white-coat hypertension: definition, mechanisms and prognostic implications. *J Hypertens* 2002;20:579-81.

84. Rickerby J. The role of home blood pressure measurement in managing hypertension: an evidence-based review. *J Hum Hypertens* 2002;16(7):469-72.

85. Comité français de lutte contre l'HTA. Mieux soigner son hypertension par l'automesure. Paris: CFLHTA; 2004.

86. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, *et al.* Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than does screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998;16(7):971-5.

87. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, *et al.* Prognostic value of ambulatory blood-pressure recording in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407-15.

88. Staessen J, Hond ED, Celis H, Fagard R, Keary L, Vandenhoven G, *et al.* Antihypertensive treatment based on blood pressure measurement at home or in the physician's office. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(8):955-64.

89. Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, Donald A. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;329(7458):145.

90. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, *et al.* Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999;282(6):539-46.

91. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure : current evidence and

- clinical implications. *Hypertension* 2000;35(3): 844-51.
92. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38(4):852-7.
93. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, *et al.* Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995;13(12 Pt 1):1377-90.
94. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, *et al.* Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama study. *Hypertension* 1998;32(2):255-9.
95. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, *et al.* Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997;95(6):1464-70.
96. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, *et al.* Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20(11):2183-9.
97. Imai Y. Prognostic significance of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1999;4(5):249-56.
98. Amar J, Vernier I, Rossignol E, Bongard V, Arnaud C, Conte JJ, *et al.* Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57(6):2485-91.
99. Gueyffier F, Cornu C, Bossard N, Mercier C, Poncelet P, Sebaoun A, *et al.* Intérêt pronostique de la mesure ambulatoire de pression artérielle en France. Premiers résultats de l'étude OCTAVE II. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1999;92(8):1151-7.
100. Little P, Kelly J, Barnett J, Dorward M, Margetts B, Warm D. Randomised controlled factorial trial of dietary advice for patients with a single high blood pressure reading in primary care. *BMJ* 2004;328(7447):1054-8.
101. National Institute for Clinical Excellence. Hypertension - management of hypertension in adults in primary care. London: NICE; 2004.
102. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, *et al.* Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004;291(18):2204-11.
103. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, *et al.* Benefits and risks of more intensive blood pressure lowering in hypertensive patients of the HOT study with different risk profiles: does a J-shaped curve exist in smokers? *J Hypertens* 2003;21:797-804.
104. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *BMJ* 1985;291(6488):97-104.
105. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH). The IPPPSH Collaborative Group. *J Hypertens* 1985;3(4):379-92.
106. Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, Sorlie P, Couper D, Szklo M, *et al.* Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 2003;56(9):880-90.
107. Lijing L Yan, Kiang Liu, Karen A Matthews, Martha L Daviglius, T Freeman Ferguson, Catarina I Kiefe. Psychosocial factors and risk of hypertension: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA* 2003;290:2138-48.
108. Ebrahim S, Montaner D, Lawlor DA. Clustering of risk factors and social class in childhood and adulthood in British women's heart and health study: cross sectional analysis. *BMJ* 2004;328(7444):861.
109. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290(22):2945-51.
110. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996;144(6):537-47.
111. Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM, Ives DG, Evans RW, Cushman M, *et al.* Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. Results from the Cardiovascular Health Study and the Rural Health Promotion Project. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(6):1121-7.
112. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98(8):731-3.
113. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, *et al.* C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy

- middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99(2):237-42.
114. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, Leinonen M, Saikku P, *et al.* Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101(3):252-7.
115. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336(14):973-9.
116. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347(20):1557-65.
117. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, *et al.* Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321(7255):199-204.
118. Koenig W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 2004;109(11):1349-53.
119. Ridker PM, Cannom DS, Morrow D, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer M. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
120. Nissen M, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J. Statin therapy, LDL cholesterol, c-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
121. Hackam DG, Anand SS. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003;290(7):932-40.
122. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-70.
123. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Jacobsen SJ, Cosio FG. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004;141(12):929-37.
124. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, *et al.* Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989;13(5 Suppl):180-93.
125. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1998;16(6):761-9.
126. de Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, *et al.* Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(9):2213-22.
127. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, *et al.* Effects of individual risk factors on the incidence of cardiovascular events in the treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment Study. HOT Study Group. *J Hypertens* 2001;19(6):1149-59.
128. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, *et al.* Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351(13):1285-95.
129. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-305.
130. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Cullerton B, Hamm LL, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108(17):2154-69.
131. Iseki K, IY, Iseki C, TS. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63(4):1468-74.
132. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients. Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:198-202.
133. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, *et al.* Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE Study. *Kidney Int Suppl* 2004;(92):S56-8.
134. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, *et al.* Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart

- failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286(4):421-6.
135. Volpe M, Cosentino F, Ruilope LM. Is it time to measure microalbuminuria in hypertension? *J Hypertens* 2003;21:1213-20.
136. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, *et al.* Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106(14):1777-82.
137. Yuyun MF, Khaw KT, Luben R, Welch A, Bingham S, Day NE, *et al.* Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a British population: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. *Int J Epidemiol* 2004;33(1):189-98.
138. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003;42(3):466-73.
139. Roest M, Banga JD, Janssen WM, Grobbee DE, Sixma JJ, de Jong PE, *et al.* Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001;103(25):3057-61.
140. Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Morgensen CE. Prognostic value of urinary albumin excretion rate and other risk factors in elderly diabetic patients and non-diabetic control subjects surviving the first 5 years after assessment. *Diabetologia* 1993;36(10):1030-6.
141. Agewall S, Wikstrand J, Ljungman S, Fagerberg B. Usefulness of microalbuminuria in predicting cardiovascular mortality in treated hypertensive men with and without diabetes mellitus. Risk Factor Intervention Study Group. *Am J Cardiol* 1997;80(2):164-9.
142. Ruilope LM, Campo C, Rodriguez-Artalejo F, Lahera V, Garcia-Robles R, Rodicio JL. Blood pressure and renal function: therapeutic implications. *J Hypertens* 1996;14(11):1259-63.
143. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998;16(9):1325-33.
144. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int Suppl* 2004;(92):S18-S21.
145. Halimi JM, Ribstein J, Du CG, Ennouchi JM, Mimran A. Albuminuria predicts renal functional outcome after intervention in atheromatous renovascular disease. *J Hypertens* 1995;13(11):1335-42.
146. Ravera M, Ratto E, Vettoretti S, Viazzi F, Leoncini G, Parodi D, *et al.* Microalbuminuria and subclinical cerebrovascular damage in essential hypertension. *J Nephrol* 2002;15(5):519-24.
147. Halimi JM, Forhan A, Balkau B, Novak M, Wilpart E, Tichet J, *et al.* Is microalbuminuria an integrated risk marker for cardiovascular disease and insulin resistance in both men and women? *J Cardiovasc Risk* 2001;8(3):139-46.
148. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome: NHANES III. *Am J Hypertens* 2003;16(11 Pt 1):952-8.
149. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
150. Hansen BC. The metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:1-24.
151. Tonstad S, Hjermann I. A high risk score for coronary heart disease is associated with the metabolic syndrome in 40-year-old men and women. *J Cardiovasc Risk* 2003;10(2):129-35.
152. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683-9.
153. Safar ME, Smulyan H. Coronary ischemic disease, arterial stiffness, and pulse pressure. *Am J Hypertens* 2004;17(8):724-6.
154. Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *Curr Opin Cardiol* 2000;15(4):258-63.
155. Miura K, Dyer AR, Greenland P, Daviglius ML, Hill M, Liu K, *et al.* Pulse pressure compared with other blood pressure indexes in the prediction of 25-year cardiovascular and all-cause mortality rates: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Hypertension* 2001;38(2):232-7.
156. Antikainen RL, Jousilahti P, Vanhanen H, Tuomilehto J. Excess mortality associated with increased pulse pressure among middle-aged men and women is explained by high systolic blood pressure. *J Hypertens* 2000;18(4):417-23.
157. Staessen JA, Thijs L, O'Brien ET, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Fagard RH, *et al.* Ambulatory pulse pressure as predictor of outcome in older patients with systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2002;15(10 Pt 1):835-43.
158. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse

- pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998;32(6):983-8.
159. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999;100(4):354-60.
160. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999;281(7):634-9.
161. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, *et al.* A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(3):673-80.
162. Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999;17(8):1065-72.
163. Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 2001;14(8 Pt 1):798-803.
164. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, Black HR, Setaro JF, Davey JA, *et al.* Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001;88(9):980-6.
165. Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, Kastantin M, Mitchell GF. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. *Hypertension* 1999;34(3):375-80.
166. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159(17):2004-9.
167. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002;13(11):2776-82.
168. Mitchell GF, Moye LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, *et al.* Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation* 1997;96(12):4254-60.
169. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, *et al.* Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002;20(1):145-51.
170. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998;32(3):560-4.
171. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: A comparison with atenolol. *Hypertension* 2001;38(4):922-6.
172. Safar M, Blacher J, Pannier B, Guerin A, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39(3):735-8.
173. Morgan TO, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17(2):118-23.
174. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11(5):1245-9.
175. Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JRI. Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb* 1991;11(6):1786-94.
176. Hulthe J, Wikstrand J, Emanuelsson H, Wiklund O, de Feyter PJ, Wendelhag I. Atherosclerotic changes in the carotid artery bulb as measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Stroke* 1997;28(6):1189-94.
177. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus GV, Veglia F, Ventura A, *et al.* Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group. *J Hypertens* 2001;19(1):79-88.
178. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340(1):14-22.
179. Wendelhag I, Liang Q, Gustavsson T, Wikstrand J. A new automated computerized analyzing system simplifies readings and reduces the variability in ultrasound measurement of intima-media thickness. *Stroke* 1997;28(11):2195-200.

180. Agewall S, Fagerberg B, Berglund G, Schmidt C, Wendelhag I, Wikstrand J. Multiple risk intervention trial in high risk hypertensive men: comparison of ultrasound intima-media thickness and clinical outcome during 6 years of follow-up. *J Intern Med* 2001;249(4):305-14.
181. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, *et al.* Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004;292(19):2343-9.
182. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271(11):840-4.
183. Vardulaki KA, Walker NM, Day NE, Duffy SW, Ashton HA, Scott RAP. Quantifying the risks of hypertension, age, sex and smoking in patients with abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* 2000;87:195-200.
184. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Paris: Anaes; 2002.
185. Wong TY, Klein R, Nieto FJ, Klein BE, Sharrett AR, Meuer SM, *et al.* Retinal microvascular abnormalities and 10-year cardiovascular mortality: a population-based case-control study. *Ophthalmology* 2003;110(5):933-40.
186. Wong M, Mitchell GF. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004;351:2310-7.
187. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation). Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis: Afssaps; 2005.
188. van Dijk EJ, BM, SR, BK, NL, OM. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004;44(5):625-30.
189. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global : place des modèles de risque. Saint-Denis: Anaes; 2004.
190. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24(11):987-1003.
191. Bovier E. Étude du dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire en médecine générale [thèse]. Lyon: faculté de médecine; 2000.
192. Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HP. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004;31:45-60.
193. Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA, Habbema JD. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med* 1998;129(9):705-11.
194. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Méthodes diagnostiques de sténose de l'artère rénale. Saint-Denis: Anaes; 2004.
195. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):1974-82.
196. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-5.
197. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7(4):353-7.
198. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, *et al.* Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283(14):1829-36.
199. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-84.
200. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(2):159-65.
201. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl* 1991;9(8):S42-4.
202. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, *et al.* High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19(12):2271-7.
203. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Current Hypertens Reports* 2001;3(3):209-15.
204. Pickering TG. Sleep apnea and hypertension. *J Clin Hypertens* 2002;4(6):437-40.
205. Reilly RF, Tray K, Perazella MA. Indinavir nephropathy revisited: a pattern of insidious renal failure with identifiable risk factors. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):E23.
206. Yasui-Furukori N, Kondo T, Kubota T,

- Otake H, Ohkubo T, Nagasaki T, *et al.* No correlations between the urinary ratio of 6beta-hydroxycortisol to free cortisol and pharmacokinetics of alprazolam. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57(4):285-8.
207. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342(3):145-53.
208. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61(3):1086-97.
209. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;136(7):493-503.
210. Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997;15(6):567-9.
211. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993;328(8):533-7.
212. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Kostis JB, *et al.* Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA* 1998;279(11):839-46.
213. He J, Ogden LG, Vupputuri S, Bazzano LA, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and subsequent risk of cardiovascular disease in overweight adults. *JAMA* 1999;282(21):2027-34.
214. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, *et al.* Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001;357(9259):848-51.
215. Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;275(20):1590-7.
216. Graudal NA, Galles AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride. A meta-analysis. *JAMA* 1998;279:1383-91.
217. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: A meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16(11):761-70.
218. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000;35(2):544-9.
219. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157(6):657-67.
220. Puddey IB, Beilin LJ, Rakic V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addict Biol* 1997;2:159-70.
221. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996;27(6):1033-9.
222. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987;1(8534):647-51.
223. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, *et al.* Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med* 1998;158(11):1197-207.
224. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001;38(5):1112-7.
225. Malinski MK, Sesso HD, Lopez-Jimenez F, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and cardiovascular disease mortality in hypertensive men. *Arch Intern Med* 2004;164(6):623-8.
226. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, Cacès E, Nivet H, Tichet J. The risk of hypertension in men: direct and indirect effects of chronic smoking. *J Hypertens* 2002;20:187-93.
227. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. Saint-Denis: Afssaps; 2003.
228. Whelton PK, He J, Cutler JA, Brancati FL, Appel LJ, Follmann D, *et al.* Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997;277(20):1624-32.
229. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, *et al.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997;336(16):1117-24.
230. Appel LJ, Miller ERI, Seidler AJ, Whelton

- PK. Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of controlled clinical trials. *Arch Intern Med* 1993;153(12):1429-38.
231. Ferrara LA, Raimondi AS, d'Episcopo L, Guida L, Dello RA, Marotta T. Olive oil and reduced need for antihypertensive medications. *Arch Intern Med* 2000;160(6):837-42.
232. He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens* 1999;21(5-6):785-96.
233. Linden W, Lenz JW, Con AH. Individualized stress management for primary hypertension: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2001;161(8):1071-80.
234. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, *et al.* Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356(9227):366-72.
235. Mancia G, Omboni S, Parati G. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *J Hypertens* 2002;20(3):545-53.
236. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C, *et al.* Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356(9246):1949-54.
237. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000;356(9246):1955-64.
238. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527-35.
239. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358(9290):1305-15.
240. Psaty B, Lumley T, Furberg C, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, *et al.* Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
241. Insua JT, Sacks HS, Lau TS, Lau J, Reitman D, Pagano D, *et al.* Drug treatment of hypertension in the elderly. *Ann Intern Med* 1994;121(5):355-62.
242. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, *et al.* The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens* 2004;22(8):1605-12.
243. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, *et al.* Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003;21(12):2409-17.
244. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, *et al.* Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. INDANA Group. *Lancet* 1999;353(9155):793-6.
245. Glynn RJ, Field TS, Rosner B, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Evidence for a positive linear relation between blood pressure and mortality in elderly people. *Lancet* 1995;345(8953):825-9.
246. Boshuizen HC, Izaks GJ, van Buuren S, Ligthart GJ. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older: community based study. *BMJ* 1998;316(7147):1780-4.
247. Hakala SM, Tilvis RS, Strandberg TE. Blood pressure and mortality in an older population. A 5-year follow-up of the Helsinki Ageing Study. *Eur Heart J* 1997;18(6):1019-23.
248. Satish S, Freeman DH, Ray L, Goodwin JS. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001;49(4):367-74.
249. Manton KG, Corder L, Stallard E. Chronic disability trends in elderly United States populations: 1982-1994. *PNSA* 1997;94:2593-8.
250. Satish S, Zhang DD, Goodwin JS. Clinical significance of falling blood pressure among older adults. *J Clin Epidemiol* 2001;54(9):961-7.
251. Bulpitt CJ, Fletcher AE, Amery A, Coope J, Evans JG, Lightowlers S, *et al.* The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Rationale, methodology and comparison with previous trials. *Drugs Aging* 1994;5(3):171-83.
252. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991;265(24):3255-64.
253. Perry HM, Davis BR, Price TR, Applegate WB, Fields WS, Guralnik JM, *et al.* Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk



of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 2000;284(4):465-71.

254. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med* 2000;160(2):211-20.

255. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, *et al.* Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288(12):1491-8.

256. Chaudhry SI, KH, FJ. Systolic hypertension in older persons. *JAMA* 2004;292: 1074-80.

257. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, *et al.* Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003;289(16):2073-82.

258. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, *et al.* Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2217-25.

259. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, *et al.* Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351(20):2058-68.

260. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, Wagener G, Danchin N. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849-57.

261. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, *et al.* Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352(9137):1347-51.

262. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, *et al.* The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162(18):2046-52.

263. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Prise en charge initiale des patients adultes atteints d'accident vasculaire cérébral. Paris: Anaes; 2002.

264. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic

review. *Stroke* 2003;34(11):2741-8.

265. Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. *BMJ* 1996;313(7050):147.

266. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, *et al.* Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INDividual Data ANALysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke* 1997;28(12):2557-62.

267. Chalmers J, Todd A, Chapman N, Beilin L, Davis S, Donnan G, *et al.* International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention. *J Hypertens* 2003;21(4):651-63.

268. Lubsen J, WG, KB, dBS, P-WP. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with symptomatic stable angina and hypertension: the ACTION trial. *J Hypertens* 2005;23(3):641-8.

269. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, *et al.* Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321(7258):412-9.

270. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, *et al.* Clinical outcomes in the diabetes cohort of the International Verapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004;44(5):637-42.

271. Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension [lettre]. *BMJ* 2000;343(26):1969.

272. Tatti P, PM, Byington RP, Di Mauro P, GR, Strollo G. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21(4):597-603.

273. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):713-20.

274. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, *et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353 (9153):611-6.

275. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B,

- Devereux RB, Beevers G, de Faire U, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):1004-10.
276. Lindholm LH, Dahlof B, Edelman JM, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, *et al.* Effect of losartan on sudden cardiac death in people with diabetes: data from the LIFE study. *Lancet* 2003;362(9384):619-20.
277. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24(12):2091-6.
278. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Linjer E, *et al.* Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000;18(11):1671-5.
279. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355(9200):253-9.
280. Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy. *Hypertension* 2001;38(6):E28-32.
281. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329(20):1456-62.
282. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau J, *et al.* Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138(7):542-9.
283. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, *et al.* Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med* 2003;163(13):1555-65.
284. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, *et al.* Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351(19):1941-51.
285. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, Karlberg B, Madsbad S, Jervell J, *et al.* Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351(19):1952-61.
286. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, *et al.* Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321(7274):1440-4.
287. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004;329(7470):828-31.
288. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004;329(7477):1248-9.
289. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383-93.
290. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Moyens thérapeutiques pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Saint-Denis: Anaes; 2004.
291. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, *et al.* Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996;334(15):939-45.
292. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, *et al.* Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123(10):754-62.
293. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, *et al.* Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(4):244-52.
294. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, *et al.* Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(2):218-25.
295. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, *et al.* Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288(19):

2421-31.

296. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, *et al.* Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(21):2719-28.

297. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-lordache B, Turturro M, *et al.* Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;356(9463):939-46.

298. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9352):117-24.

299. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, *et al.* Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *J Hypertens* 2001;19(3):511-9.

300. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension* 1999;34(5):1129-33.

301. de Leeuw PW. Renal function in the elderly: results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Am J Med* 1991;90(3A):45S-9S.

302. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986;293(6555):1145-51.

303. Ekblom T, Dahlof B, Hansson L, Lindholm LH, Schersten B, Wester PO. Antihypertensive efficacy and side effects of three beta-blockers and a diuretic in elderly hypertensives: a report from the STOP-Hypertension study. *J Hypertens* 1992;10(12):1525-30.

304. Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, Schron EB, Applegate WB, Black HR, *et al.* Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: The Systolic Hypertension in the Elderly Program. SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med* 1998;158(7):741-51.

305. Morgan TO, Anderson AI, MacInnis RJ. ACE inhibitors, beta-blockers, calcium blockers, and diuretics for the control of systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14(3):241-7.

306. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four

major classes. *Lancet* 1999;353(9169):2008-13.

307. Girerd X, Hanon O, Babici D, Denolle T, Laurent P, Iaria P, *et al.* Choix raisonné du deuxième antihypertenseur après l'échec d'une première monothérapie : la stratégie des paniers thérapeutiques. *Arch Mal Cœur Vaiss* 2002;95(7-8):723-6.

308. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *BMJ* 2003;326(7404):1427.

309. Bakris GL, Weir MR. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. *J Clin Hypertens* 2003;5(3):202-9.

310. Mourad JJ, Waeber B, Zannad F, Laville M, Duru G, Andrejak M. Comparison of different therapeutic strategies in hypertension: a low-dose combination of perindopril/indapamide versus a sequential monotherapy or a stepped-care approach. *J Hypertens* 2004;22(12):2379-86.

311. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62.

312. Kjeldsen SE, Kolloch RE, Leonetti G, Mallion JM, Zanchetti A, Elmfeldt D, *et al.* Influence of gender and age on preventing cardiovascular disease by antihypertensive treatment and acetylsalicylic acid. The HOT study. Hypertension Optimal Treatment. *J Hypertens* 2000;18(5):629-42.

313. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, *et al.* Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20(11):2301-7.

314. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85(3):265-71.

315. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;136(2):161-72.

316. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324(7329): 71-86.

317. Derry S, Koke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.

318. Sibilia J, Ravaud P, Marck G. Risk factors for gastrointestinal bleeding associated with low-dose aspirin. *Presse Med* 2003;32(37 Pt 2):S9-16.
319. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, *et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279(20):1615-22.
320. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
321. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, *et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.
322. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288(23):2998-3007.
323. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
324. Colhoun HM, DP, Hitman GA, NH, LS. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
325. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchard JC. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
326. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003;23(7):871-80.
327. Herings RM, de Boer A, Stricker BH, Leufkens HG, Porsius A. Hypoglycaemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995;345(8959):1195-8.
328. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000;342(13):905-12.
329. Devereux RB, Dahlof B, Kjeldsen SE, Julius S, Aurup P, Beevers G, *et al.* Effects of losartan or atenolol in hypertensive patients without clinically evident vascular disease: a substudy of the LIFE randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;139(3):169-77.
330. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlof B, *et al.* Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20(9):1879-86.
331. Lawrence JM, Bennett P, Young A, Robinson AM. Screening for diabetes in general practice: cross sectional population study. *BMJ* 2001;323(7312):548-51.
332. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, *et al.* Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41(3):431-6.
333. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, *et al.* Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356(9227):359-65.
334. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, *et al.* Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354(9192):1751-6.
335. Diamantopoulos EJ, Andreadis EA, Vassilopoulos C, V, Giannakopoulos NS, Papadopoulou P, Tsourous G, I, *et al.* Adherence to an intensive antihypertensive follow-up programme. *J Hum Hypertens* 2003;17(6):437-9.
336. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998;20(4):671-81.
337. Mitka M. Advice for aspiring volunteer physicians. *JAMA* 1999;282(5):413-18.
338. Nuesch R, Schroeder K, Dieterle T, Martina B, Battegay E. Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study. *BMJ* 2001;323(7305):142-6.
339. Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, L'Italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM. Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162(4):413-20.

340. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Friedman RH, Glickman M, Kader B, *et al.* Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med* 1998;339(27):1957-63.

341. Hagemester J, Schneider CA, Barabas S, Schadt R, Wassmer G, Mager G, *et al.* Hypertension guidelines and their limitations--the impact of physicians' compliance as evaluated by guideline awareness. *J Hypertens* 2001;19(11):2079-86.

342. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J*

*Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.

343. DerouesnéC, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Le Mental-State Examination(MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitive des patient par le clinicien. *Presse Méd.* 1999;28:1141-8.

344. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.