

PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE DE L'ADULTE

Jacques Blacher, Jean-Michel Halimi, Olivier Hanon, Jean-Jacques Mourad,
Atul Pathak, Bruno Schnebert, Xavier Girerd
au nom de la Société Française d'Hypertension Artérielle.

Groupe de lecture

Michel Azizi, Jean-Philippe Baguet, Jean-Louis Bedel, Athanase Benetos,
Jean-Marc Boivin, Giampiero Bricca, Bernard Chamontin, Thierry Denolle,
Eleonore Dupont, Jean-Pierre Fauvel, Patrick Fayolle, Christian Ghasarossian,
Philippe Giral, Charles Gury, Daniel Herpin, Xavier Jeunemaitre, Yves Juilliere,
Sandrine Kretz, Patrick Lacolley, Stéphane Laurent, Antoine Lemaire, Cédric Lemogne,
Benoît Lequeux, Gérard London, Jean-Michel Mallion, Claire Mounier-Véhier,
Jean-Pierre Nguyen, Dominique Pernin, Emmanuel Pinto, Athanase Protogerou,
Jean Ribstein, Dominique Saillard, Philippe Sosner, Nathalie Targowla Scandolo,
Christian Thuillez, Bernard Vaisse, Frédéric Villeneuve, Alexandra Yannoutsos

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle (HTA) est la première maladie chronique dans le monde. Elle augmente le risque d'accident vasculaire cérébral, de maladie coronaire, d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale et de troubles cognitifs, et a été à l'origine de 7 à 8 millions de décès dans le monde en 2011. Le traitement antihypertenseur réduit les complications cardiovasculaires. En France on estime à douze millions le nombre de patients traités pour HTA.

Les sociétés savantes, nationales et internationales, émettent depuis plus de trente ans des recommandations sur la prise en charge de l'HTA mais, malgré ces documents, l'HTA reste insuffisamment dépistée, traitée et contrôlée. En France, 20 % des hypertendus connus ne sont pas traités et 50 % des hypertendus traités ne sont pas contrôlés, ce qui indique que l'impact des recommandations reste insuffisant dans la population générale.

Pour améliorer la prise en charge de l'HTA dans la population des sujets vivant en France, la Société Française d'HTA se fixe l'objectif que la recommandation pour la prise en charge de l'HTA possède les caractéristiques suivantes : utilité pour la pratique, forme synthétique, bonne lisibilité, large diffusion auprès des professionnels de santé et de la population des sujets traités, évaluation de son impact chez les professionnels de santé et sur les objectifs de santé publique.

RÉSUMÉ

LES RENDEZ-VOUS DE L'HYPERTENDU

AVANT DE DÉBUTER LE TRAITEMENT

- 1) Confirmer le diagnostic, avec mesures tensionnelles en dehors du cabinet médical.
- 2) Mettre en place les mesures hygiéno-diététiques.
- 3) Réaliser un bilan initial.
- 4) Organiser une consultation d'information et d'annonce de l'HTA.

PLAN DE SOIN INITIAL (6 PREMIERS MOIS)

- 1) Objectif principal : contrôle de la pression artérielle dans les 6 premiers mois.
- 2) Privilégier cinq classes d'antihypertenseurs qui ont démontré une prévention des complications cardiovasculaires chez les hypertendus.
- 3) Choix individualisé du premier traitement antihypertenseur, tenant compte notamment de la persistance.
- 4) Privilégier les bithérapies (fixes) en cas d'échec de la monothérapie, puis une trithérapie si nécessaire.
- 5) S'assurer de la bonne tolérance.

PLAN DE SOIN A LONG TERME

- 1) HTA non contrôlée à 6 mois sous trithérapie: avis spécialisé après avoir vérifié la bonne observance et l'HTA en dehors du cabinet médical.
- 2) En cas d'HTA contrôlée, visite tous les 3 à 6 mois.
- 3) Dépister la mauvaise observance des traitements antihypertenseurs.
- 4) Favoriser la pratique de l'automesure tensionnelle.
- 5) Après 80 ans, objectif modulé sans dépasser 3 antihypertenseurs.
- 6) Après complication cardiovasculaire, ajustement des traitements et maintien de l'objectif tensionnel.

AVANT DE DÉBUTER LE TRAITEMENT

Lorsqu'une HTA est suspectée, la mise en place de mesures hygiéno-diététiques ayant montré un bénéfice sur le contrôle de la pression artérielle (PA) est recommandée. Une nouvelle consultation doit être programmée dans le mois suivant.

Au cours de cette consultation, seront interprétés les résultats du bilan initial biologique et des mesures de la PA en dehors du cabinet médical (automesure/MAPA). Si l'HTA est confirmée, une consultation d'information et d'annonce de l'HTA doit être réalisée.

1 - Confirmer le diagnostic de l'HTA

En consultation, une pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mm Hg fait suspecter une HTA. Il est recommandé de mesurer la PA en dehors du cabinet médical pour confirmer l'HTA, avant le début du traitement antihypertenseur médicamenteux (automesure ou MAPA), sauf en cas d'HTA sévère (PA supérieure ou égale à 180/110 mm Hg).

2 - Mettre en place les mesures hygiéno-diététiques (et leur suivi) :

- réduire une consommation excessive de sel,
- pratiquer une activité physique régulière,
- réduire le poids en cas de surcharge pondérale,
- réduire une consommation excessive d'alcool,
- privilégier la consommation de fruits et de légumes,
- interrompre une intoxication tabagique.

3 - Réaliser un bilan initial comportant systématiquement :

- un examen clinique, avec recherche de facteurs provoquant ou aggravant une HTA,
- un bilan biologique comportant ionogramme sanguin, créatininémie avec débit de filtration glomérulaire estimé, glycémie à jeun, bilan lipidique et protéinurie, la recherche de la microalbuminurie n'est recommandée que chez le diabétique,
- un électrocardiogramme de repos.

Une hypokaliémie, une insuffisance rénale, une protéinurie doivent faire suspecter une HTA secondaire.

4 - Organiser une consultation d'information et d'annonce de l'HTA

Cette consultation nécessite un temps éducatif et une écoute dédiée pour :

- informer sur les risques liés à l'HTA,
- expliquer les bénéfices démontrés du traitement antihypertenseur,
- fixer les objectifs du traitement,
- établir un plan de soin à court et à long terme,
- échanger sur les raisons personnelles (avantages et inconvénients) de suivre ou de ne pas suivre le plan de soin personnalisé (balance décisionnelle).

PLAN DE SOIN INITIAL (6 PREMIERS MOIS)

1 - Obtenir un contrôle de la pression artérielle dans les 6 premiers mois

- Les visites au cabinet médical doivent être mensuelles, jusqu'à l'obtention de l'objectif tensionnel.
- L'objectif tensionnel, y compris chez les diabétiques et les patients avec maladies rénales, est d'obtenir une pression artérielle systolique comprise entre 130 et 139 mm Hg et une pression artérielle diastolique inférieure à 90 mm Hg, confirmées par une mesure de la PA en dehors du cabinet médical.
- Des objectifs plus ambitieux peuvent être proposés chez certains patients, après avis spécialisé.

2 - Privilégier les cinq classes d'antihypertenseurs qui ont démontré une prévention des complications cardiovasculaires chez les hypertendus

Par ordre d'ancienneté, il s'agit des diurétiques thiazidiques, des bêta-bloquants, des antagonistes calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 (ARA2).

Les bêtabloquants apparaissent moins efficaces que les autres classes pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux.

3 - Individualiser le choix du premier traitement antihypertenseur

- L'initiation du traitement antihypertenseur par un ARA2 ou un IEC est associée à une persistance plus élevée que l'initiation du traitement par un diurétique ou par un bêtabloquant, pour des raisons à la fois d'efficacité et de tolérance ; les antagonistes calciques étant en position intermédiaire.
- Chez le patient diabétique à partir du stade de micro-albuminurie et l'hypertendu avec protéinurie, débiter au choix par un IEC ou un ARA2.
- Au sein d'une même classe, il existe des différences pharmacologiques entre les médicaments qui ont des conséquences sur l'efficacité et la tolérance.
- Privilégier les médicaments dont la durée d'action permet une prise par jour.
- Les médicaments antihypertenseurs génériques commercialisés en France ont une efficacité antihypertensive comparable aux produits princeps. Néanmoins, leur usage est pour certains patients source de confusion ; cela doit être pris en considération par les médecins et les pharmaciens.

4 - Associer deux principes actifs

- Préférentiellement en un seul comprimé (bithérapie fixe), si la monothérapie ne permet pas le contrôle de la pression artérielle après un mois de traitement.
- En cas d'objectif tensionnel non atteint, plusieurs combinaisons (en termes de dose et de composition) peuvent être essayées avant le passage à une trithérapie antihypertensive.
- L'association de 2 bloqueurs du système rénine angiotensine (IEC, ARA2, inhibiteur de la rénine) n'est pas recommandée.
- L'association bêtabloquant - diurétique augmente le risque de diabète.

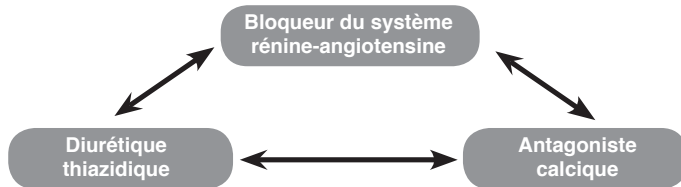
5 - S'assurer de la bonne tolérance

- Les médicaments antihypertenseurs peuvent parfois s'accompagner d'effets secondaires. Ces effets secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement, et un autre antihypertenseur doit être prescrit.
- S'assurer de l'absence d'hypotension orthostatique, en particulier chez le sujet âgé, le patient insuffisant rénal ou le patient diabétique.
- Après chaque introduction ou adaptation posologique des bloqueurs du système rénine angiotensine et/ou des diurétiques, ou après un événement intercurrent, il est recommandé de réaliser un ionogramme sanguin avec créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé.
- Les diurétiques, IEC, ARA2 et inhibiteurs de la rénine doivent être arrêtés transitoirement en cas de situation de déshydratation.

PLAN DE SOIN A LONG TERME (APRÈS 6 MOIS)

1 - En cas d'HTA non contrôlée à six mois :

- vérifier la prescription d'une trithérapie antihypertensive à posologie optimale,



- s'assurer de la bonne observance des traitements,
- mesurer la pression artérielle en dehors du cabinet médical,
- demander un avis auprès d'un spécialiste de l'HTA afin de rechercher une HTA secondaire et/ou de proposer d'autres associations de médicaments antihypertenseurs.

2 - En cas d'HTA contrôlée

Prévoir une visite tous les 3 à 6 mois,

- évaluant le niveau tensionnel (favoriser l'automesure tensionnelle), les symptômes, et recherchant une complication cardiovasculaire,
- rappelant les buts du traitement,
- fixant les objectifs personnalisés et atteignables à moyen terme,
- encourageant le suivi des traitements (renforcement positif),
- assurant le dépistage et le suivi médical des comorbidités, notamment chez les diabétiques et les insuffisants rénaux,
- comportant un contrôle biologique annuel, avec ionogramme sanguin, créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé, ou plus fréquemment en cas de comorbidités, en particulier d'insuffisance rénale ou d'événement la favorisant (en particulier déshydratation).

3 - Dépister la mauvaise observance des thérapeutiques antihypertensives

- Mettre en place des stratégies adaptées à chacun permettant d'améliorer l'observance (simplification du schéma thérapeutique, arrêt des traitements mal tolérés, usage de piluliers, favoriser l'usage de l'automesure tensionnelle, reprise de l'éducation thérapeutique).

4 - Favoriser la pratique de l'automesure tensionnelle

- Réaliser 3 mesures en position assise, le matin au petit déjeuner, le soir avant le coucher, 3 jours de suite, les mesures étant espacées de quelques minutes.
- Réaliser une série d'automesures à présenter au médecin lors de la consultation.
- Le bon usage de l'automesure favorise l'alliance thérapeutique.

5 - Après 80 ans, il est recommandé :

- de fixer un objectif de pression artérielle systolique < 150 mm Hg, sans hypotension orthostatique,
- de ne pas dépasser la prescription de plus de trois antihypertenseurs,
- d'évaluer les fonctions cognitives (au moyen du test MMSE).

6 - Après une complication cardiovasculaire, il est recommandé :

- de maintenir l'objectif tensionnel (pression artérielle systolique comprise entre 130 et 139 mm Hg et pression artérielle diastolique inférieure à 90 mm Hg), confirmé par une mesure en dehors du cabinet médical,
- d'ajuster le traitement avec introduction des médicaments antihypertenseurs ayant également l'indication pour la pathologie (indication préférentielle),
- d'ajuster les traitements associés selon les recommandations spécifiques (règles hygiéno-diététiques, antiagrégants plaquettaires, antidiabétiques, hypolipémiants).

CONSULTATION D'INFORMATION ET D'ANNONCE DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Cette consultation d'annonce a pour objectif d'informer le patient sur sa maladie, ses conséquences, les moyens médicamenteux, les objectifs du traitement, puis de recueillir son avis et d'évaluer sa balance décisionnelle. Chaque consultation doit aborder les dix points ci-dessous ; le temps dévolu à chacun des points sera à adapter à chaque patient ; la consultation d'annonce ne devra pas durer moins de 30 minutes.

1 - Définition de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle correspond à une augmentation de la pression artérielle dans les artères. Elle est définie par une pression artérielle supérieure à 140 mm Hg pour la maxima et/ou supérieure à 90 mm Hg pour la minima. La pression artérielle doit être mesurée au repos à plusieurs reprises pour confirmer le diagnostic d'hypertension artérielle.

2 - Origine de l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est différente du stress et de la tension nerveuse. L'HTA peut avoir plusieurs causes (maladie de la paroi des artères, anomalies des reins, ...).

3 - Conséquences de l'hypertension artérielle

Même si cette maladie est le plus souvent sans symptôme, elle est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire. Les hypertendus ont un risque accru de présenter un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral, un anévrisme, une insuffisance cardiaque, une insuffisance rénale.

4 - Réversibilité du risque attribuable

Les essais thérapeutiques ont clairement démontré que la réduction de la pression artérielle était associée à une réduction substantielle du risque cardiovasculaire.

5 - Moyens thérapeutiques

Il y a plusieurs moyens efficaces pour réduire les chiffres de pression artérielle :

- les médicaments antihypertenseurs,
- les moyens non médicamenteux sont également utiles :
 - la réduction de la consommation de sel, d'alcool
 - la réduction pondérale,
 - l'activité physique,
 - la modification de l'alimentation avec une alimentation riche en fruits et en légumes.

6 - Schémas thérapeutiques

Chaque patient hypertendu justifie d'une personnalisation de son traitement antihypertenseur, parfois seulement des mesures non médicamenteuses, souvent des médicaments, le plus souvent des deux. Les médicaments antihypertenseurs peuvent s'accompagner d'effets secondaires, comme tous les autres médicaments ; ces effets secondaires sont dans l'immense majorité des cas réversibles à l'arrêt du traitement. Le but du traitement est qu'il soit à la fois efficace mais aussi bien toléré.

7 - Temporalité

Un traitement antihypertenseur est un traitement au long cours ; dans l'immense majorité des cas, on sait traiter l'hypertension artérielle mais on ne peut guérir les patients que très rarement de l'hypertension artérielle.

8 - Objectifs

L'objectif principal du traitement est la normalisation de la pression artérielle pour éviter les complications cardiovasculaires de l'hypertension artérielle.

9 - Balance décisionnelle

Il convient ensuite de recueillir le point de vue du patient afin de comprendre sa balance décisionnelle personnelle. Quels sont les avantages et inconvénients perçus par le patient à suivre le traitement antihypertenseur (médicamenteux et non médicamenteux) ? Quels sont les avantages et inconvénients perçus par le patient à ne pas suivre ce traitement ?

10 - Approfondissement

Cette dernière partie a pour but, après la partie d'échange précédente, de reprendre un ou plusieurs points qui n'auraient pas été bien compris par le patient, mais aussi de l'aider à renforcer sa motivation en s'appuyant sur les éléments personnels qu'il aura lui-même avancés en faveur du traitement.

MÉTHODES

Pour la réalisation de cette recommandation, les règles suivantes ont été appliquées :

- Favoriser l'utilité pour la pratique quotidienne de la prise en charge de l'HTA.
- Fournir sous une forme synthétique les recommandations et limiter le nombre de pages du document.
- Rendre la rédaction intelligible aux sujets traités pour une HTA afin de favoriser l'observance aux traitements des patients.
- Promouvoir l'éducation thérapeutique et l'adhésion au long cours à la prise en charge de l'HTA.
- Utiliser les travaux de recherche bibliographique réalisés par les auteurs des recommandations préalables, et prendre en considération uniquement les revues systématiques, les conférences de consensus, les méta-analyses et les recommandations nationales ou internationales publiées ces dernières années. Ne pas donner un poids inadapté aux essais thérapeutiques récents ou aux résultats trop largement médiatisés.
- S'abstenir d'émettre une recommandation sur une thématique ayant un niveau de preuve trop faible.
- Afin de promouvoir cette recommandation auprès des professionnels de santé, un partenariat avec la Haute Autorité de Santé, avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et avec l'institut National de Prévention et d'Éducation à la Santé sera proposé. Il est souhaité une large diffusion de ce document auprès des médecins prenant en charge l'HTA, mais aussi auprès des autres professionnels de santé (pharmaciens, infirmiers).
- Une évaluation de l'impact de la recommandation sur les objectifs de santé publique, basée sur la réalisation d'une enquête épidémiologique sur un échantillon représentatif de la population vivant en France et traitée pour HTA, sera à organiser après sa diffusion.

Les signataires de ce document indiquent avoir des liens d'intérêt avec des industriels qui commercialisent des produits de santé. Ils déclarent avoir réalisé ces recommandations en toute indépendance.

RÉFÉRENCES

Al Khalaf MM, Thalib L, Doi SA. Cardiovascular outcomes in high-risk patients without heart failure treated with ARBs: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2009;9(1):29-43.

Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009;151(12):861-71.

Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, et al. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008;155(5):791-805.

Bangalore S, Kumar S, Lobach I. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/ impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011 21;123:2799-810.

Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011;342:d2234.

Baroletti Steven, Heather Dell'Orfano. Medication Adherence in Cardiovascular Disease. *Circulation* 2010;121:1455-1458.

Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010;28(7):1366-72.

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008;336(7653):1121-3.

Bramlage P, Hasford J. Blood pressure reduction, persistence and costs in the evaluation of antihypertensive drug treatment—a review. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:18.

Chen JM, Heran BS, Perez MI. Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as second-line therapy for primary hypertension. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;Issue 1:CD007185.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.

Costa FV, D'Ausilio A, Bianchi C. Adherence to antihypertensive medication : a review and update. *High blood pressure and cardiovascular prevention* 2009;16(3):101-10.

Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. *J Hypertens* 2009;27(6):1136-51.

Danchin N, Cucherat M, Thuillez C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166(7):787-96.

Daskalopoulou SS, Khan NA, Quinn RR ; Canadian Hypertension Education Program. The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol* 2012;28:270-87.

Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010;303:2043-50.

Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension*. 2009 Apr;53(4):646-53. Epub 2009 Feb 23.

Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55(2):399-407.

Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR. Canadian Hypertension Education Program. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2 - therapy. *Can J Cardiol*. 2010;26:249-58.

HAS, Haute Autorité de Santé : Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle.2005, Haute Autorité de Santé.

Kronish IM, Woodward M, Sergie Z. Meta-Analysis : Impact of Drug Class on Adherence to Antihypertensives. *Circulation* 2011, 123:1611-1621.

Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.

Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.

Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E ; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.

McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;Issue 4:CD004034.

Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;Issue 4.

National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension : management in adults in primary care : pharmacological update. London: Royal College of Physicians; british Hypertension Society; 2006.

Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(3):542-51.

Reboldi G, Angeli F, Cavallini C. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26:1282-9.

Reboldi G, Gentile G, Angeli F. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011;29:1253-69. Recommendations du NICE 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12167/53228/53228.pdf>.

Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis AN. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: An updated meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008;21(8):922-9.

Sciarretta S, Palano F, Tocci G. Antihypertensive Treatment and Development of Heart Failure in Hypertension: A Bayesian Network Meta-analysis of Studies in Patients With Hypertension and High Cardiovascular Risk. *Arch Intern Med* 2010.

Staessen JA, Richart T, Wang Z. Implications of Recently Published Trials of Blood Pressure-Lowering Drugs in Hypertensive or High-Risk Patients. *Hypertension*. 2010;55:819-831.

Vrijens Bernard, Gábor Vincze, Paulus Kristanto. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008 May 17; 336(7653): 1114-1117.

Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(1):77-85.

Wetzels GE, Nelemans P, Schouten JS. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22(10):1849-55.

Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;Issue 1:CD002003.

Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;Issue 3.

Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *Journal of Hypertension* 2009, 27:1509-1520

Zhang Y, Zhang P, Mu Y, et al. The Role of Renin-Angiotensin System Blockade Therapy in the Prevention of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther* 2010.