

Recommandations 2007  
ESH/ESC

---

Pour la prise en charge  
de l'hypertension artérielle

---

### Chez le même éditeur

- Haute Autorité de santé. Argumentaire, juillet 2005 – Sur la prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle. Actualisation 2005. *HTA-INFO*, numéro spécial, avril 2006.
- Haute Autorité de santé. Recommandations 2005 – Sur la prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle. *HTA-INFO*, numéro spécial, novembre 2005.
- Comité français de lutte contre l'hypertension artérielle. Société française d'hypertension artérielle. La pression artérielle, mesure, variations, interprétations – Recommandations 1997.
- Impressions artérielles, 100 ans d'hypertension 1896-1996. Décembre 1995. Diffusion Maloine, 75006 Paris.

*Société française d'hypertension artérielle*  
*Société européenne d'hypertension – Société européenne de cardiologie*

# Recommandations 2007 ESH/ESC

Pour la prise en charge  
de l'hypertension artérielle

IMOTHEP

© Traduction française – Société française d'hypertension artérielle, Paris 2007

*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).*  
Journal of Hypertension 2007, 25 : 1105-1187.

ISBN : 2-911443-21-7

2007 Éditions Imothep MS

19, avenue Duquesne – 75007 Paris

E-mail : imothep@noos.fr

Site : www.imothep.com

Le code de la propriété industrielle interdit les copies ou les reproductions destinées à une utilisation collective. Toute représentation ou reproduction intégrale ou partielle faite par quelque procédé que ce soit, sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants cause, est illicite et constitue une contrefaçon sanctionnée par les articles L. 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle.

## **Groupe de travail pour la prise en charge de l'hypertension de la Société européenne d'hypertension (ESH) et de la Société européenne de cardiologie (ESC)**

**Groupe de travail:** Giuseppe Mancía, Co-Chairperson (Italie), Guy de Backer, Co-Chairperson (Belgique), Anna Dominiczak (Royaume-Uni), Renata Cifkova (République Tchèque), Robert Fagard (Belgique), Giuseppe Germano (Italie), Guido Grassi (Italie), Anthony M. Heagerty (Royaume-Uni), Sverre E. Kjeldsen (Norvège), Stéphane Laurent (France), Krzysztof Narkiewicz (Pologne), Luis Ruilope (Espagne), Andrzej Rynkiewicz (Pologne), Roland E. Schmieder (Allemagne), Harry A.J. Struijker-Boudier (Pays-Bas), Alberto Zanchetti (Italie).

**Comité pour les recommandations (ESC):** Alec Vahanian, Chairperson (France), John Camm (Royaume-Uni), Raffaele de Caterina (Italie), Veronica Dean (France), Kenneth Dickstein (Norvège), Gerasimos Filippatos (Grèce), Christian Funck-Brentano (France), Irene Hellemans (Pays-Bas), Steen Dalby Kristensen (Danemark), Keith Mc Gregor (France), Udo Sechtem (Allemagne), Sigmund Silber (Allemagne), Michal Tendera (Pologne), Petr Widimsky (République Tchèque), José Luis Zamorano (Espagne).

**Conseil scientifique (ESH):** Sverre E. Kjeldsen, président (Norvège), Serap Erdine, vice-président (Turquie), Krzysztof Narkiewicz, secrétaire (Pologne), Wolfgang Kiowski, trésorier (Suisse), Enrico Agabiti-Rosei (Italie), Ettore Ambrosioni (Italie), Renata Cifkova (République Tchèque), Anna Dominiczak (Royaume-Uni), Robert Fagard (Belgique), Anthony M. Heagerty (Royaume-Uni), Stéphane Laurent (France), Lars H. Lindholm (Suède), Giuseppe Mancía (Italie), Athanasios Manolis (Grèce), Peter M. Nilsson (Suède), Josep Redon (Espagne), Roland E. Schmieder (Allemagne), Harry A.J. Struijker-Boudier (Pays-Bas), Margus Viigimaa (Estonie).

**Comité de relecture:** Gerasimos Filippatos, coordinateur (Grèce), Stamatis Adamopoulos (Grèce), Enrico Agabiti-Rosei (Italie), Ettore Ambrosioni (Italie), Vicente Bertomeu (Espagne), Denis Clement (Belgique), Serap Erdine (Turquie), Csaba Farsang (Hongrie), Dan Gaita (Roumanie), Wolfgang Kiowski (Suisse), Gregory Lip (Royaume-Uni), Jean-Michel Mallion (France), Athanasios J. Manolis (Grèce), Peter M. Nilsson (Suède), Eoin O'Brien (Irlande), Piotr Ponikowski (Pologne), Josep Redon (Espagne), Frank Ruschitzka (Suisse), Juan Tamargo (Espagne), Pieter van Zwieten (Pays-Bas), Margus Viigimaa (Estonie), Bernard Waeber (Suisse), Bryan Williams (Royaume-Uni), Jose Luis Zamorano (Espagne).



# Sommaire

1. Introduction et buts .....	11
2. Définition et classification de l'hypertension .....	13
<b>2.1</b> Pression systolique, diastolique et pulsée .....	13
<b>2.2</b> Classification de l'hypertension .....	14
<b>2.3</b> Le risque cardiovasculaire global .....	17
2.3.1 <i>Concept</i> .....	17
2.3.2 <i>Évaluation</i> .....	18
2.3.3 <i>Limites</i> .....	22
3. Évaluation diagnostique .....	24
<b>3.1</b> Mesure de la pression artérielle .....	25
3.1.1 <i>Pression artérielle de consultation</i> .....	25
3.1.2 <i>Mesure ambulatoire</i> .....	25
3.1.3 <i>Automesure à domicile</i> .....	28
3.1.4 <i>Hypertension isolée de consultation</i> <i>ou hypertension de la blouse blanche</i> .....	29
3.1.5 <i>Hypertension ambulatoire isolée</i> <i>ou hypertension masquée</i> .....	30
3.1.6 <i>Pression artérielle à l'effort et stress en laboratoire</i> .....	31
3.1.7 <i>Pression artérielle centrale</i> .....	32
<b>3.2</b> Histoire familiale et clinique .....	33
<b>3.3</b> Examen clinique .....	34
<b>3.4</b> Examens de laboratoire .....	35
<b>3.5</b> Explorations génétiques .....	36
<b>3.6</b> Recherche d'une atteinte infraclinique des organes cibles .....	37
3.6.1 <i>Le cœur</i> .....	39
3.6.2 <i>Les vaisseaux</i> .....	40
3.6.3 <i>Le rein</i> .....	42
3.6.4 <i>Le fond d'œil</i> .....	43
3.6.5 <i>Le cerveau</i> .....	44

4. Preuves associées à la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle .....	45
<b>4.1</b> Introduction .....	45
<b>4.2</b> Essais thérapeutiques comparant des traitements actifs à un placebo .....	46
<b>4.3</b> Essais thérapeutiques comparant des réductions tensionnelles plus ou moins intenses .....	48
<b>4.4</b> Essais thérapeutiques comparant différents traitements actifs .....	49
<b>4.4.1</b> <i>Antagonistes calciques versus diurétiques thiazidiques et bêtabloquants</i> .....	49
<b>4.4.2</b> <i>IEC versus diurétiques thiazidiques et bêtabloquants</i> .....	50
<b>4.4.3</b> <i>IEC versus antagonistes calciques</i> .....	51
<b>4.4.4</b> <i>ARA2 versus autres médicaments</i> .....	51
<b>4.4.5</b> <i>Essais avec bêtabloquants</i> .....	52
<b>4.4.6</b> <i>Conclusions</i> .....	53
<b>4.5</b> Essais randomisés fondés sur des critères intermédiaires de jugement .....	55
<b>4.5.1</b> <i>Critères cardiaques</i> .....	55
<b>4.5.2</b> <i>Paroi artérielle et athérosclérose</i> .....	58
<b>4.5.3</b> <i>Cerveau et fonction cognitive</i> .....	59
<b>4.5.4</b> <i>Fonction rénale et maladies rénales</i> .....	60
<b>4.5.5</b> <i>Survenue de nouveaux diabètes</i> .....	63
5. Approche thérapeutique .....	65
<b>5.1</b> Quand débiter un traitement antihypertenseur? .....	65
<b>5.2</b> Buts du traitement .....	68
<b>5.2.1</b> <i>Objectif tensionnel dans la population hypertendue générale</i> .....	68
<b>5.2.2</b> <i>Objectif tensionnel chez les diabétiques et les patients à très haut risque ou à haut risque cardiovasculaire</i> .....	70
<b>5.2.3</b> <i>Buts tensionnels en automesure et en mesure ambulatoire de pression artérielle</i> .....	72
<b>5.2.4</b> <i>Conclusions</i> .....	72
<b>5.3</b> Coût-efficacité du traitement antihypertenseur .....	73
6. Stratégies thérapeutiques .....	75
<b>6.1</b> Hygiène de vie .....	75
<b>6.1.1</b> <i>Arrêt du tabac</i> .....	75
<b>6.1.2</b> <i>Modération de la consommation d'alcool</i> .....	77
<b>6.1.3</b> <i>Restriction sodée</i> .....	77
<b>6.1.4</b> <i>Autres mesures diététiques</i> .....	78
<b>6.1.5</b> <i>Réduction pondérale</i> .....	78
<b>6.1.6</b> <i>Exercice physique</i> .....	79

<b>6.2</b> Traitement médicamenteux .....	79
<b>6.2.1</b> <i>Choix des médicaments antihypertenseurs</i> .....	79
<b>6.2.2</b> <i>La monothérapie</i> .....	85
<b>6.2.3</b> <i>Le traitement combiné</i> .....	86
<b>7.</b> Approche thérapeutique dans des situations particulières .....	89
<b>7.1</b> Le sujet âgé .....	89
<b>7.2</b> Le diabète .....	91
<b>7.3</b> La maladie cérébrovasculaire .....	94
<b>7.3.1</b> <i>AVC et AIT</i> .....	94
<b>7.3.2</b> <i>Déclin cognitif et démence</i> .....	96
<b>7.4</b> Maladie coronaire et insuffisance cardiaque .....	97
<b>7.5</b> Fibrillation auriculaire .....	98
<b>7.6</b> Néphropathie non diabétique .....	99
<b>7.7</b> L'hypertension chez la femme .....	101
<b>7.7.1</b> <i>Contraception orale</i> .....	102
<b>7.7.2</b> <i>Le traitement hormonal substitutif</i> .....	103
<b>7.7.3</b> <i>L'hypertension de la femme enceinte</i> .....	103
<b>7.8</b> Le syndrome métabolique .....	106
<b>7.9</b> L'hypertension résistante .....	111
<b>7.10</b> Urgences hypertensives .....	113
<b>7.11</b> L'hypertension maligne .....	113
<b>8.</b> Traitement des facteurs de risque associés .....	115
<b>8.1</b> Agents hypolipémiants .....	115
<b>8.2</b> Antiagrégants plaquettaires .....	117
<b>8.3</b> Contrôle glycémique .....	118
<b>9.</b> Diagnostic et traitement des hypertensions secondaires .....	119
<b>9.1</b> Néphropathies parenchymateuses .....	119
<b>9.2</b> Hypertension rénovasculaire .....	119
<b>9.3</b> Phéochromocytome .....	121
<b>9.4</b> Hyperaldostéronisme primaire .....	122
<b>9.5</b> Syndrome de Cushing .....	123
<b>9.6</b> Syndrome d'apnées du sommeil .....	124
<b>9.7</b> Coarctation de l'aorte .....	124
<b>9.8</b> Hypertension induite par des médicaments .....	125
<b>10.</b> Le suivi .....	126
<b>11.</b> Mise en œuvre des recommandations .....	128
Références .....	131



# 1.

# Introduction et buts

■ Durant des années, la Société européenne d'hypertension (ESH) et la Société européenne de cardiologie (ESC) avaient pris le parti de ne pas publier leurs recommandations propres sur le diagnostic et le traitement de l'hypertension, mais plutôt d'adopter celles proposées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la Société internationale d'hypertension (ISH) [1, 2], avec quelques ajustements tenant compte de spécificités européennes. En 2003, néanmoins, la décision a été prise de publier des recommandations spécifiques de l'ESH/ESC [3], car dans la mesure où les recommandations WHO/ISH s'adressent à des pays d'une grande diversité dans leur système de santé et dans leurs possibilités économiques, elles comportent des propositions diagnostiques et thérapeutiques qui peuvent ne pas être totalement appropriées dans les pays européens. En Europe, les systèmes de soins permettent souvent une évaluation diagnostique plus approfondie du risque cardiovasculaire et de l'atteinte des organes cibles chez les sujets hypertendus, ainsi qu'un choix plus large d'options thérapeutiques.

Les recommandations ESH/ESC de 2003 [3] ont reçu un accueil favorable du monde médical, et elles ont été l'un des textes les plus cités dans la littérature médicale ces deux dernières années [4]. Depuis 2003, de nombreuses données nouvelles sont apparues sur des points diagnostiques et thérapeutiques importants. C'est pourquoi, une mise à jour des recommandations précédentes a été jugée souhaitable.

Dans la préparation de ces nouvelles recommandations, le comité mis en place par l'ESH et l'ESC s'est mis d'accord pour maintenir les principes qui avaient prévalu pour celles de 2003, c'est-à-dire :

- 1) offrir la meilleure recommandation possible, et la plus équilibrée, à tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de l'hypertension ;
- 2) effectuer pour ce faire une revue exhaustive et critique des données, avec des encadrés là où une recommandation précise est donnée, et concevoir un jeu condensé de recommandations pratiques publié peu après, comme il avait été fait en 2003 [5] ;

3) privilégier les données issues de grands essais contrôlés sans négliger, chaque fois que nécessaire, celles provenant d'études observationnelles ou autres, pourvu que ces études soient de haut niveau scientifique;

4) souligner que des recommandations concernant la pratique médicale ont un rôle essentiellement didactique, et non coercitif. Il s'agit en effet de la prise en charge de patients individuels avec toute la diversité de leurs caractéristiques personnelles, médicales et culturelles, nécessitant des décisions qui peuvent s'écarter notablement de celles, médianes, préconisées par les recommandations;

5) éviter une classification rigide fondée sur un « niveau de preuve » [6].

Le comité a considéré qu'une telle classification est difficile à appliquer, qu'elle ne peut concerner que des aspects thérapeutiques, et que la « force » d'une recommandation est au reste facilement appréciée par la manière dont elle est formulée, et par la référence à des études pertinentes. Pour autant, la contribution d'essais contrôlés, d'études observationnelles,

de méta-analyses, et de revues critiques ou avis d'experts a été identifiée dans le texte et dans la bibliographie.

Les membres du comité mis en place par l'ESH et l'ESC ont participé de manière indépendante à la préparation de ce document, s'appuyant sur leur expérience académique et clinique, et en examinant de manière objective et critique l'ensemble de la littérature disponible. La plupart d'entre eux travaillent ou ont travaillé en collaboration avec l'industrie et des institutions publiques ou privées (études, conférences, consultant) mais tous considèrent que ces activités n'ont en rien influencé leur jugement. La meilleure garantie de leur indépendance réside dans la qualité de leur travail scientifique passé et présent. Néanmoins, pour garantir la transparence, leurs relations avec l'industrie ou des institutions publiques ou privées sont publiées sur les sites Web de l'ESH et de l'ESC [www.eshonline.org](http://www.eshonline.org) - [www.esccardio.org](http://www.esccardio.org). Le financement des travaux de préparation de ces recommandations a été assuré uniquement par l'ESH et l'ESC.

## 2. Définition et classification de l'hypertension

■ Historiquement, un rôle plus important a été attribué à la pression artérielle diastolique (PAD) qu'à la systolique (PAS) comme prédicteur des événements cardiovasculaires fatals ou non [7]. Ceci apparaît bien dans les premières recommandations du Joint National Committee, qui ne prenaient en compte ni la PAS, ni l'hypertension systolique isolée dans leur classification [8,9]. De même les essais cliniques de l'époque fondaient pratiquement tous les critères d'inclusion des patients sur la PAD [10]. Pourtant, nombre d'études observationnelles ont montré que la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ont une relation continue avec la PAS aussi bien que la PAD [7,11]. Cette relation a été trouvée moins serrée concernant les événements coronaires que l'AVC, qui a ainsi été qualifié d'événement le plus pression-dépendant [7]. Pourtant, dans plusieurs régions d'Europe, mais pas dans toutes, le risque attribuable, c'est-à-dire l'excès de mortalité dû à une pression artérielle élevée, est plus élevé pour les événements coronaires que pour l'AVC, dans la mesure où la pathologie cardiaque reste la compli-

cation cardiovasculaire la plus commune dans ces régions [12]. Qui plus est, aussi bien la PAS que la PAD ont une relation graduelle et indépendante avec l'insuffisance cardiaque, l'artériopathie des membres inférieurs, et l'insuffisance rénale terminale [13-16]. C'est pourquoi l'hypertension doit être considérée comme un facteur de risque majeur pour tout un spectre de maladies cardiovasculaires et apparentées, aussi bien que pour d'autres affections qui majorent également le risque cardiovasculaire. Si l'on y ajoute la grande prévalence d'une pression artérielle élevée dans la population [17-19], l'on comprend que l'hypertension ait été classée comme la première cause de décès à travers le monde dans un rapport de l'OMS [20].

### 2.1 Pression systolique, diastolique et pulsée

Dans les dernières années, la relation simple et directe entre le risque cardiovasculaire et la pression artérielle, systolique ou diastolique s'est un peu compliquée du fait de constatations d'études observationnelles montrant que chez les sujets âgés, le

risque est directement proportionnel à la PAS et, pour un niveau donné de celle-ci, inversement proportionnel à la PAD [21-23], ce qui confère une forte valeur prédictive à la pression pulsée (PAS-PAD) [24-27]. La valeur prédictive de la pression pulsée peut varier suivant les caractéristiques cliniques des sujets. Dans la plus grande méta-analyse de données observationnelles disponible à ce jour (61 études, presque un million de sujets sans maladie cardiovasculaire cliniquement apparente, dont 70 % Européens) [11], la PAS et la PAD étaient également prédictives des AVC et de la mortalité coronaire, et la contribution de la pression pulsée était marginale, surtout chez les sujets de moins de 55 ans. En revanche, chez les sujets d'âge moyen [24,25] et chez les sujets âgés [26,27] hypertendus et porteurs de facteurs de risque ou de pathologies constituées, la pression pulsée a une forte valeur prédictive des événements cardiovasculaires [24-27].

Il faut reconnaître que la pression pulsée est une grandeur calculée, combinant donc les imperfections de chacune de ses composantes. De plus, bien que des valeurs de l'ordre de 50 à 55 mmHg aient été proposées [28], aucune valeur discriminante n'a été établie permettant de séparer les valeurs normales et anormales de la pression pulsée à différents âges. Ainsi qu'il sera discuté dans la *section 3.1.7*, la pression pulsée centrale, qui prend en compte le phénomène « d'amplification » entre les artères périphériques et l'aorte, est plus précise et pourrait améliorer cette évaluation.

En pratique, la classification des hypertension et l'évaluation du risque (*Section 2.2 et 2.3*) doit continuer à se fonder sur les valeurs de PAS et PAD. Cela doit clairement être le cas pour les décisions concernant le seuil de pression artérielle, et la valeur cible du traitement, d'autant que ces valeurs ont été les critères utilisés dans les essais contrôlés sur l'hypertension systolique et systolodiastolique. La pression pulsée peut cependant permettre d'identifier, parmi les sujets âgés et porteurs d'une hypertension systolique, ceux qui sont à risque particulièrement élevé. Chez ces patients, une pression pulsée élevée est un marqueur de l'augmentation de rigidité des grosses artères, et donc de l'atteinte des organes cibles [28] (*Section 3.6*).

## 2.2 Classification de l'hypertension

La pression artérielle a une distribution unimodale dans la population [29] et une relation continue avec le risque cardiovasculaire jusqu'à des valeurs de PAS et PAD de 115-110 mmHg et 70-75 mmHg respectivement [7,11]. Ce fait rend scientifiquement discutable le terme même « hypertension », et sa classification fondée sur des valeurs seuils est arbitraire. Néanmoins, changer cette terminologie universellement connue et admise peut générer une confusion dans les esprits, et l'usage de valeurs seuil simplifie l'approche diagnostique et thérapeutique dans la pratique quotidienne.

**C'est pourquoi la classification de l'hypertension utilisée dans la recommandation 2003 de l'ESH/ESC a été**

**maintenue avec les conditions suivantes :**

1. Lorsque la PAS et la PAD d'un patient se situent dans des catégories différentes, c'est la catégorie la plus élevée qui doit conditionner la quantification du risque cardiovasculaire global, la décision d'un traitement et l'estimation de son efficacité.

2. L'HTA systolique doit être hiérarchisée (grades 1, 2, 3) suivant les mêmes valeurs de PAS que celles utilisées pour l'hypertension systolodias-tolique. Cependant l'association à une valeur basse de la PAD (par exemple : 60-70 mmHg) doit être considérée comme un élément de majoration du risque.

3. Le seuil d'hypertension (et la nécessité d'un traitement médicamenteux) doit être considéré comme flexible, et fondé sur le niveau et le profil du risque cardiovasculaire. Par exemple, un certain niveau de pression artérielle peut être considéré trop élevé et nécessitant un traitement à un niveau de risque élevé, mais acceptable pour un risque plus bas. Les preuves du bien-fondé de cette attitude seront présentées dans la section approche thérapeutique (*Section 5*).

**La recommandation américaine du Joint National Committee (JNC 7)** publiée en 2003 [30] a regroupé les catégories de pression artérielle « normale » et « normale haute » en une seule entité qualifiée de « préhypertension ». Cette attitude est fondée sur les données de l'étude de Framingham [31, 32], montrant que chez ces sujets le risque de développer une hypertension est plus élevé, à tout âge, que chez ceux dont la pression artérielle est

< 120/80 mmHg (qualifiée de « pression artérielle normale »).

**Le comité de l'ESH/ESC a décidé de ne pas retenir cette terminologie pour les raisons suivantes :**

1) même dans l'étude de Framingham, le risque de développer une hypertension est clairement plus élevé chez les sujets à pression normale haute (130-139/85-89 mmHg) que chez ceux à pression normale (120-129/80-84 mmHg) [32,33], il n'y a donc guère de raison de regrouper ces deux niveaux; 2) étant donné le sens péjoratif du terme hypertension pour le profane, le terme de « préhypertension » est de nature à générer une anxiété, et la demande de consultations et d'examen inutiles chez de nombreux sujets [34];

Tableau 1 – Définitions et classification des niveaux de pression artérielle (mmHg)

Catégorie	PAS	PAD
Optimale	< 120	et < 80
Normale	120-129	et/ou 80-84
Normale haute	130-139	et/ou 85-89
HTA grade 1	140-159	et/ou 90-99
HTA grade 2	160-179	et/ou 100-109
HTA grade 3	≥ 180	et/ou ≥ 110
HTA systolique isolée	≥ 140	et < 90

L'HTA systolique isolée doit être classée (1, 2, 3) selon la PAS dans les fourchettes indiquées, pourvu que la PAD soit < 90 mmHg. Les grades 1, 2 et 3 correspondent à une HTA légère, modérée et sévère respectivement. Ces dénominations ne sont plus utilisées pour éviter toute confusion avec la quantification du risque cardiovasculaire global.

Figure 1 – Stratification du risque cardiovasculaire en quatre catégories

Pression artérielle (mmHg)					
Autres FdR, AOC ou maladies	Normale PAS 120-129 ou PAD 80-84	Normale haute PAS 130-139 ou PAD 85-89	HTA grade 1 PAS 140-159 ou PAD 90-99	HTA grade 2 PAS 160-179 ou PAD 100-109	HTA grade 3 PAS $\geq$ 180 ou PAD $\geq$ 110
Pas d'autre FdR	Risque standard	Risque standard	Risque peu majoré	Risque modérément majoré	Risque fortement majoré
1-2 FdR	Risque peu majoré	Risque peu majoré	Risque modérément majoré	Risque modérément majoré	Risque très fortement majoré
3 FdR ou plus, AOC, SM ou diabète	Risque modérément majoré	Risque fortement majoré	Risque fortement majoré	Risque fortement majoré	Risque très fortement majoré
Maladie CV établie	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré	Risque très fortement majoré

Stratification du risque cardiovasculaire en quatre catégories. Les risques faible, modéré, élevé et très élevé se réfèrent au risque à 10 ans de survenue d'un événement cardiovasculaire fatal ou non. Le terme « majoré » indique que dans chacune de ces catégories, le risque est plus élevé que la moyenne. FdR : facteur de risque, AOC : atteinte des organes cibles, SM : syndrome métabolique. La ligne pointillée indique comment la définition de l'hypertension doit être modulée, en fonction du risque cardiovasculaire global.

3) surtout, même si les mesures hygiéno-diététiques proposées par la recommandation JNC 7 de 2003 pour les « préhypertendus » représentent une bonne stratégie au niveau de la population [30], en pratique cette catégorie de sujets est très diverse, avec, à un extrême des sujets, qui ne nécessitent aucune forme d'intervention (par exemple, un sujet âgé avec une pression artérielle de 120/80 mmHg) et à

l'autre des sujets qui ont un profil de risque très élevé (par exemple, après un AVC ou des sujets diabétiques) chez lesquels un traitement médicamenteux est nécessaire.

Au total, il pourrait être correct d'utiliser une classification de la pression artérielle en évitant le terme « hypertension ». Celui-ci a néanmoins été maintenu dans le *tableau 1* pour des raisons pratiques, et sous

réserve que le seuil véritable d'hypertension soit fixé de manière souple, plus haut ou plus bas selon le niveau de risque de chaque individu. Cette attitude est illustrée dans la *section 2.3* et dans la *figure 1*.

## 2.3 Le risque cardiovasculaire global

(Encadré 1)

### 2.3.1 Concept

Pendant longtemps, les recommandations sur l'hypertension se sont focalisées sur les chiffres de pression artérielle comme variables principales pour fixer la nécessité et le type d'un traitement. Bien que cette approche ait été conservée par la recommandation JNC 7 de 2003 [30], la recommandation ESH/ESC de 2003 [3] a souligné que le diagnostic et la prise en charge de l'hypertension doivent dépendre de la quantification d'un risque cardiovasculaire global. Cette idée se justifie par le fait que seule une petite partie des hypertendus n'a qu'une pression artérielle élevée, la plupart ayant d'autres facteurs de risque [35-39]. Or, il existe une relation entre l'élévation des chiffres de pression artérielle et l'intensité des anomalies glucidiques et lipidiques [40]. De plus, lorsqu'ils sont associés, la pression artérielle et les facteurs de risque métaboliques se potentialisent mutuellement, conduisant à un risque cardiovasculaire global plus élevé que la somme de ses composants [35, 41, 42]. Enfin, il est prouvé que chez les sujets à haut risque, le seuil et la cible du traitement antihypertenseur doivent être différents de ceux justifiés

### Recommandation 1 :

#### Risque cardiovasculaire global

- Les facteurs de risque métaboliques et une atteinte infraclinique des organes cibles sont communs chez les hypertendus.
- Les patients doivent être classés non seulement suivant le grade de l'hypertension, mais également en termes de risque cardiovasculaire global prenant en compte les différents facteurs de risque, atteintes d'organes, et maladies.
- Toutes les décisions thérapeutiques (initiation d'un traitement médicamenteux, pression seuil et pression cible pour le traitement, utilisation d'une association, nécessité d'ajouter une statine ou un autre médicament non antihypertenseur) dépendent du niveau de risque initial.
- Il y a plusieurs méthodes d'évaluation du risque global, chacune ayant ses avantages et ses limites. La classification en risque faible et modérément, fortement ou très fortement majoré a le mérite de la simplicité, c'est elle qui est recommandée. Le terme « majoré » indique qu'il s'agit d'un risque supplémentaire par rapport au risque moyen.
- Le risque global désigne habituellement la probabilité d'avoir un événement cardiovasculaire dans les dix ans. Comme il dépend très largement de l'âge, *le risque absolu* peut être faible chez les sujets jeunes malgré une hypertension et d'autres facteurs de risque. Si un traitement suffisant n'est pas instauré, cette situation peut déboucher à terme sur un risque élevé et en partie irréversible. Chez les sujets jeunes, les décisions thérapeutiques doivent donc être fondées sur *le risque relatif*, c'est-à-dire l'augmentation du risque par rapport au risque moyen de la population.

chez des sujets à risque moindre [3]. Pour optimiser le rapport coût/efficacité dans le traitement de l'hypertension, l'intensité de la prise en charge thérapeutique doit donc être hiérarchisée en fonction du risque cardiovasculaire global [43, 44].

### 2.3.2 Évaluation

L'évaluation du risque cardiovasculaire absolu est simple dans certains sous-groupes de patients tels que :

- 1) ceux qui ont déjà une maladie cardiovasculaire connue,
- 2) les diabétiques de type 2,
- 3) les diabétiques de type 1,
- 4) les sujets avec un niveau particulièrement élevé d'un unique facteur de risque.

Dans tous ces cas, le risque cardiovasculaire global est élevé, et requiert des mesures thérapeutiques énergiques qui seront évoquées dans les sections suivantes. Mais un grand nombre d'hypertendus n'entre pas dans l'une des catégories précédentes, et l'identification des sujets à haut risque nécessite l'utilisation de modèles d'estimation du risque pour ajuster au mieux l'intensité de la thérapeutique.

Différents outils informatiques ont été développés pour estimer le risque, c'est-à-dire la probabilité absolue d'avoir un événement cardiovasculaire, habituellement sur une période de dix ans. Certains de ces outils, fondés sur les données de Framingham [45], ne sont pas applicables à la totalité des populations européennes qui sont très hétérogènes quant à l'incidence des événements coronaires et cérébrovasculaires [12]. Plus récemment un modèle européen a été développé à

partir de la grande base de données **du projet SCORE** [46]. Les diagrammes SCORE existent pour les pays européens à haut risque et à faible risque. Ils estiment le risque d'un décès de cause cardiovasculaire (et pas simplement coronaire) sur dix ans, et une calibration en est possible pour un pays particulier, pour autant que les statistiques nationales de mortalité et la prévalence des grands facteurs de risque soient connues pour ce pays. Le modèle SCORE est également utilisé dans **HeartScore**, l'outil officiel de l'ESC pour la prévention cardiovasculaire en pratique clinique. Cet outil est disponible sur le site web de l'ESC [www.escardio.org](http://www.escardio.org).

**La recommandation ESH/ESC de 2003** [3] classifiait le risque cardiovasculaire global suivant le schéma proposé en 1999 par la recommandation WHO/ISH [2], avec extension aux sujets dont la pression artérielle est « normale » ou « normale haute ». Cette même classification a été utilisée dans la présente recommandation (*Figure 1*). Les termes de « faible », « modéré », « élevé » et « très élevé » sont utilisés pour donner une approximation du risque de mortalité ou morbidité cardiovasculaire pour les dix années à venir, un peu comme le niveau croissant de risque estimé avec les modèles de Framingham [45] ou de SCORE [46]. Le terme « majoré » est employé pour souligner que dans toutes les catégories le risque relatif est supérieur au risque de base. Même si une classification par catégories est en principe moins précise que les données issues d'une équation sur des variables continues, elle a le mérite de la simplicité.

Tableau 2 – Facteurs influençant le pronostic

Facteurs de risque	Atteinte infraclinique des organes cibles
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PA systolique et diastolique</li> <li>• Pression pulsée (sujet âgé)</li> <li>• Âge (H &gt; 55 ans, F &gt; 65 ans)</li> <li>• Tabagisme</li> <li>• Dyslipidémie                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– CT &gt; 5,0 mmol/l (1,9 g/l) ou</li> <li>– LDL-C &gt; 3,0 mmol/l (1,15 g/l) ou</li> <li>– HDL-C : H &lt; 1,0 mmol/l (0,4 g/l), F &lt; 1,2 mmol/l (0,46 g/l), ou</li> <li>– TG &gt; 1,7 mmol/l (1,5 g/l)</li> </ul> </li> <li>• Glycémie à jeun                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– 5,6-6,9 mmol/l (1,02-1,25 g/l)</li> </ul> </li> <li>• HGPO pathologique</li> <li>• Obésité abdominale (tour de taille &gt; 102 cm [H], &gt; 88 cm [F])</li> <li>• Histoire familiale de maladie CV précoce (H avant 55 ans, F avant 65 ans)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HVG électrique (Sokolow-Lyon &gt; 38 mm ; Cornell &gt; 2 400 mm*ms) <b>ou</b></li> <li>• HVG échographique (MVG H <math>\geq</math> 125 g/m<sup>2</sup>, F <math>\geq</math> 110 g/m<sup>2</sup>) *</li> <li>• Épaisseur intima-média carotidienne (&gt; 0,9 mm) <b>ou</b> plaque</li> <li>• VOP carotido-fémorale &gt; 12 m/s</li> <li>• Index cheville/bras &lt; 0,9</li> <li>• Discrète augmentation de la créatinine                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– H : 115-133 <math>\mu</math>mol/l (13-15 mg/l)</li> <li>– F : 107-124 <math>\mu</math>mol/l (12-14 mg/l)</li> </ul> </li> <li>• Filtration glomérulaire estimée** &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou clairance de la créatinine*** &lt; 60 ml/min</li> <li>Microalbuminurie 30-300 mg/24 heures ou albumine/créatinine <math>\geq</math> 22 (H) et <math>\geq</math> 31 (F) mg/g créatinine</li> </ul>
Diabète	Maladie CV ou rénale avérée
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glycémie à jeun <math>\geq</math> 7,0 mmol/l (1,26 g/l) à plusieurs reprises</li> <li>• Glycémie post-charge &gt; 11,0 mmol/l (1,98 g/l)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AVC : ischémique ; AVC hémorragique ; Accident ischémique transitoire</li> <li>• Cœur : Infarctus, angor, revascularisation coronaire, insuffisance cardiaque</li> <li>• Rein : néphropathie diabétique ; fonction rénale altérée (créatinine H &gt; 133, F &gt; 124) ; protéinurie (&gt; 300 mg/24 heures)</li> <li>• Artérite des MI</li> <li>• Rétinopathie sévère : hémorragies, exsudats, œdème papillaire</li> </ul>
Note : La présence de 3 des 5 facteurs parmi obésité abdominale, glycémie à jeun élevée, PA $\geq$ 130/85 mmHg, HDL-C bas et TG élevés (selon les définitions ci-dessus) indique la présence d'un syndrome métabolique.	
H : homme, F : femme, CV : cardiovasculaire, HVG : hypertrophie ventriculaire gauche, MVG : masse ventriculaire gauche, VOP : vitesse de l'onde de pouls, CT : cholestérol total, TG : triglycérides.	
* : risque maximal pour une hypertrophie concentrique : MVG augmentée avec un rapport épaisseur pariétale/rayon $\geq$ 0,42. ** : formule MDRD, *** : formule de Cockcroft-Gault	

**La recommandation WHO/ISH de 2003** [47] a encore simplifié cette approche en fusionnant les catégories « élevé » et « très élevé » considérées comme identiques quant à leurs conséquences pratiques. La distinction entre « élevé » et « très élevé » a été maintenue dans la présente recommandation, préservant ainsi une place pour la prévention secondaire, c'est-à-dire chez les sujets déjà porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée. Si l'on compare ces patients à ceux de la catégorie « risque élevé », non seulement le risque global peut être bien plus haut, mais une plurithérapie peut s'avérer nécessaire dans une gamme de pressions allant d'une valeur normale à élevée. La ligne pointillée dans la *figure 1* illustre la manière dont l'évaluation du risque global influe sur la définition de l'hypertension, pour autant que celle-ci soit – à juste titre – considérée comme le niveau de pression à partir duquel le traitement est plus utile que nocif [48].

Le *tableau 2* indique les variables cliniques les plus communes qu'il convient d'utiliser pour stratifier le risque. Elles sont fondées sur des facteurs de risque (démographie, anthropométrie, histoire familiale, pression artérielle, tabagisme, paramètres glucidiques et lipidiques), la détection d'une atteinte des organes cibles, et le diagnostic d'un diabète et de ses conséquences comme souligné dans la recommandation de 2003 [3].

**Quelques points nouveaux doivent être soulignés :**

1. Le syndrome métabolique [49] a été mentionné parce qu'il représente

un groupement de facteurs de risque souvent associé à l'hypertension, et qui en augmente notablement le risque. Ceci n'implique aucunement qu'il est considéré comme une entité pathologique autonome.

2. L'identification d'une atteinte des organes cibles est l'objet d'une plus grande attention, puisque les atteintes infracliniques de différents organes dans le cadre d'une hypertension indiquent une progression dans le continuum de la maladie cardiovasculaire [50]. Cette progression majore le risque bien au-delà de la simple présence de facteurs de risque. Une *section* particulière (3.6) est consacrée à la recherche d'une atteinte infraclinique des organes cibles, les preuves d'une majoration du risque pour chacune d'entre elles y sont discutées, et des valeurs seuil sont proposées et justifiées.

3. La liste des marqueurs d'atteinte rénale inclut dorénavant l'estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft-Gault [51] ou de la filtration glomérulaire par la formule MDRD [52]. Il est, en effet, démontré que ces valeurs permettent une estimation plus précise du risque cardiovasculaire lié à une atteinte rénale.

4. La microalbuminurie est maintenant considérée comme un élément essentiel de l'évaluation de l'atteinte rénale, car sa détection est aisée et relativement peu coûteuse.

5. L'hypertrophie concentrique du ventricule gauche est identifiée comme le meilleur marqueur structurel cardiaque d'un risque cardiovasculaire augmenté.

6. Chaque fois que possible, il est

recommandé de dépister l'atteinte de plusieurs organes (cœur, vaisseaux, reins, cerveau) car l'atteinte de plusieurs organes est associée à un pronostic plus grave [53].

7. L'augmentation de la vitesse de l'onde de pouls a été ajoutée à la liste des facteurs pronostiques, malgré sa disponibilité limitée en pratique clinique, car c'est un marqueur précoce de la rigidité des grosses artères [54, 55].

8. Un index de pression cheville/bras abaissé (< 0,9) est inclus dans la liste comme un marqueur facile à obtenir d'une maladie athéromateuse et d'un risque cardiovasculaire accru [56].

9. Non seulement l'évaluation d'une atteinte des organes cibles est recommandée préalablement au traitement (pour stratifier le risque), mais elle doit être renouvelée sous traitement car la régression d'une HVG ou d'une microalbuminurie indique une protection cardiovasculaire apportée par le traitement [57-61].

10. L'inclusion d'une fréquence cardiaque élevée parmi les facteurs de risque peut être justifiée car les preuves sont de plus en plus consistantes de ce qu'une fréquence cardiaque élevée est reliée au risque de morbidité cardiovasculaire, et à la mortalité totale [62-65]. Il est également prouvé qu'une fréquence cardiaque élevée augmente le risque d'apparition d'une hypertension *de novo* [66, 67], et qu'elle est souvent associée à divers désordres métaboliques voire au « syndrome métabolique » [67-69]. Néanmoins, du fait de l'étendue de la plage de normalité de la fréquence cardiaque au repos (60 à 90 b/min),

Tableau 3 – Sujets à haut/très haut risque

• PAS $\geq$ 180 mmHg et/ou PAD $\geq$ 110 mmHg
• PAS > 160 mmHg avec PAD basse (< 70 mmHg)
• Diabète
• Syndrome métabolique
• $\geq$ 3 facteurs de risque cardiovasculaire
• Une ou plus des atteintes des organes cibles suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>– HVG électrique (surtout avec contrainte) ou échographique (surtout concentrique)</li> <li>– EIM augmentée ou plaque carotidienne</li> <li>– Rigidité artérielle augmentée</li> <li>– Augmentation, même discrète, de la créatinine</li> <li>– Diminution de la FG ou de la clairance de la créatinine estimées</li> <li>– Microalbuminurie ou protéinurie</li> </ul>
• Maladie cardiovasculaire ou rénale avérée

il est, actuellement, impossible de proposer une valeur seuil qui serait susceptible d'améliorer sérieusement la stratification du risque.

11. Les principaux éléments utiles pour classer les patients dans le niveau de risque « élevé » ou « très élevé » sont indiqués dans le *tableau 3*. Il est important de noter que des facteurs de risque multiples, un diabète ou une atteinte d'organe cible situent invariablement le sujet dans la zone de risque élevé, quand bien même sa pression artérielle serait normale.

Tableau 4 – Disponibilité, valeur pronostique et coût des marqueurs d'atteinte d'organe (1 à 4 +)

Marqueurs	Valeur pronostique	Disponibilité	Coût
ECG	++	++++	+
Échocardiographie	+++	+++	++
EIM carotidienne	+++	+++	++
Vitesse de l'onde de pouls	+++	+	++
Index cheville/bras	++	++	+
Calcium coronaire	+	+	++++
Collagène cardiaque/vasculaire	?	+	++
Marqueurs circulants du collagène	?	+	++
Dysfonction endothéliale	++	+	+++
Lacunes cérébrales/lésions de la substance blanche	?	++	++++
Estimation FG ou clairance créatinine	+++	++++	+
Microalbuminurie	+++	++++	+

### 2.3.3 Limites

Tous les modèles actuels d'évaluation du risque global ont des limites dont il faut être conscients. Ces modèles ne prennent pas en considération la durée d'exposition à un facteur de risque ou une maladie, et la quantification ne prend en compte qu'un nombre limité de facteurs de risque, n'accordant que peu d'attention à d'autres variables pourtant liées au pronostic cardiovasculaire (activité physique, stress...) [70]. De plus, la signification d'une atteinte des organes cibles dans le calcul du risque

global dépend de la précision de son évaluation, et donc des moyens disponibles. Plusieurs marqueurs supplémentaires du risque n'ont pas été inclus dans le *tableau 2* du fait d'une mesure difficile, d'une importance pronostique plus incertaine, ou de problèmes matériels (technique rarement disponible, trop dépendante de l'opérateur, mal standardisée, invasive, trop consommatrice en temps ou en coût etc.). Cependant, dans la mesure où ces facteurs font l'objet de recherches intensives et sont appelés à s'étendre dans un futur proche, elles

sont discutées *section 3.6* et figurent dans le *tableau 4*, avec des indications sur leur valeur clinique et leurs limites. Ce sujet est débattu plus avant à la *section 3.6*.

Certaines limites conceptuelles doivent aussi être mentionnées. Il ne faut jamais oublier que la logique d'une estimation du risque absolu est de mieux répartir des ressources limitées pour une prévention plus rationnelle des maladies cardiovasculaires, c'est-à-dire de hiérarchiser les mesures préventives en fonction du niveau de risque. Cette stratification est souvent utilisée par des autorités sanitaires publiques ou privées pour établir une barrière en deçà de laquelle le traitement est déconseillé. Le seuil d'un risque de 20 % sur dix ans est arbitraire et simpliste, et toute valeur seuil conduisant à une intervention intensive au-dessus et aucune intervention au-dessous n'est pas admissible. Il faut aussi garder en mémoire l'effet majeur de l'âge sur les modèles de calcul du risque absolu. Cet effet est si fort que des adultes jeunes (surtout des femmes) ont peu de chance d'atteindre un niveau élevé de risque calculé même s'ils ont plus d'un facteur de risque majeur, alors que leur risque relatif (leur risque réel comparé à celui de leurs pairs) est clairement accru.

Au contraire, la plupart des hommes âgés (après 70 ans) atteignent souvent un niveau de risque calculé élevé alors même que leur risque n'est que très modestement accru par rapport à celui de leurs pairs. La conséquence en est que le maximum de ressources est consacré aux sujets âgés dont l'es-

pérance de vie est relativement courte quelle que soit la prévention, alors que moins de moyens sont consacrés aux sujets jeunes, même à risque relatif très élevé. Or en l'absence d'intervention, leur exposition prolongée à un risque augmenté conduit avec les années à une situation de risque élevé et partiellement irréversible, avec un raccourcissement potentiel de leur espérance de vie, qui pourtant devrait être la plus longue.

Comme il a déjà été suggéré par la **recommandation 2003 de l'ESH/ESC** [3], ces problèmes peuvent être évités en guidant l'indication et l'intensité de l'intervention thérapeutique chez les sujets jeunes sur le risque relatif. C'est possible **avec l'outil HeartScore** [www.escardio.org](http://www.escardio.org), avec la mise à jour apportée par la recommandation sur la prévention des maladies cardiovasculaires publiée par le **Fourth Joint European Task Force** [71]. Il est important de se souvenir que chez des sujets jeunes qui sont à faible risque absolu du seul fait de leur âge, mais qui ont des facteurs de risque importants, l'adoption de mesures préventives non-pharmacologiques, ou même pharmacologiques est essentielle pour améliorer leur profil de risque et prévenir l'apparition d'une situation de très haut risque plus tard dans la vie. En l'absence de traitement, cette situation peut se produire plus tôt même que ce qu'indiquent les abaques de risque, dans la mesure où les facteurs de risque tendent à se majorer avec l'âge, et où une élévation de la pression artérielle sur toute une vie est souvent accompagnée d'une atteinte d'organes cibles.

# 3. Évaluation diagnostique

## ■ Les procédures diagnostiques visent à :

- 1) bien caractériser le niveau de pression artérielle ;
- 2) dépister une hypertension secondaire ;
- 3) évaluer le risque global par la recherche d'autres facteurs de risque,

d'une atteinte des organes cibles, et de maladies concomitantes ou associées.

Ces procédures comprennent :

- des mesures répétées de la pression artérielle ;
- l'historique médical ;
- l'examen clinique ;
- les examens de laboratoires ou autres

## 2

### *Recommandation 2 :* Mesure de la pression artérielle

Lors de la mesure de la pression artérielle, une attention particulière doit être portée aux points suivants :

- Le patient doit être assis depuis plusieurs minutes, dans une pièce calme, avant de commencer la mesure
- Pratiquer au moins deux mesures à 1-2 minutes d'intervalle, et répéter les mesures si les deux premières sont très différentes
- Utiliser un brassard standard (12-13 cm de long et 35 cm de

large) mais disposer de brassards plus grands ou plus petits pour les bras gros ou minces, respectivement. Utiliser le plus petit brassard pour les enfants

- Le brassard doit être au niveau du cœur, quelle que soit la position du patient
- La PAS et la PAD sont identifiées par les phases I et V de Korotkoff
- Lors de la première consultation, mesurer la PA aux deux bras pour dépister de

possibles différences liées à une pathologie vasculaire. Dans ce cas, garder comme référence la valeur la plus élevée

- Mesurer la PA 1 et 5 minutes après le passage en orthostatisme chez les sujets âgés ou diabétiques, et tous ceux chez lesquels il existe un risque d'hypotension orthostatique
- Mesurer la fréquence cardiaque par palpation du pouls (au moins 30 secondes) après la seconde mesure en position assise

procédures. Certains font partie du bilan de routine dont doit bénéficier tout hypertendu. D'autres peuvent être largement utilisés dans le contexte de ressources confortables de l'Europe. Certains ne sont indiqués que lorsque l'histoire ou le bilan initial suggèrent fortement une cause secondaire.

### 3.1 Mesure de la pression artérielle

La pression artérielle est caractérisée par de larges variations spontanées, au fil de la journée, d'un jour à l'autre, d'un mois ou d'une saison à l'autre [72-74]. Le diagnostic d'hypertension ne peut donc être fondé que sur des mesures multiples, effectuées à différentes occasions et sur une certaine période de temps. Si la pression artérielle n'est que modestement élevée, ces mesures répétées doivent être poursuivies sur une période de plusieurs mois, pour définir le mieux possible la pression artérielle « usuelle » du patient. À l'inverse, cette période d'observation doit être réduite (semaines, voire jours) si les chiffres sont plus élevés, si le niveau de risque cardiovasculaire est élevé, ou si une atteinte d'organes cibles est déjà présente. En général, le diagnostic d'hypertension doit être fondé sur un minimum de deux mesures par consultation, et au moins deux à trois consultations. Une décision ne peut être prise dès la première consultation que dans les cas manifestement sévères. La mesure peut être effectuée par le médecin ou par une infirmière lors de la consultation. Elle peut aussi être réalisée par le patient lui-même ou un proche à domicile, ou automatiquement sur

24 heures. Suivant les recommandations spécifiques de l'ESH [75], ces procédures peuvent être résumées comme suit :

#### 3.1.1 Pression artérielle de consultation

La pression artérielle peut être mesurée avec un sphygmomanomètre à mercure, dont tous les éléments doivent être tenus en parfait état (tuyaux, valves, quantité de mercure). D'autres appareils (auscultatoires ou appareils semi-automatiques oscillométriques) sont de plus en plus répandus du fait de la disparition programmée du mercure de l'usage médical. Ces appareils doivent être validés suivant des protocoles standardisés [76] (la liste des appareils validés en France apparaît sur le site Web de l'Afssaps), et contrôlés périodiquement en référence à un manomètre à mercure. La démarche d'une mesure convenable de la pression artérielle est résumée dans *l'encadré 2*.

#### 3.1.2 Mesure ambulatoire (Encadré 3)

Différents appareils (oscillométriques pour la plupart) permettent la mesure automatique de la pression artérielle durant une journée normale. Cette méthode donne des informations sur la pression artérielle de 24 heures, ainsi que sur la valeur moyenne observée sur des périodes plus précises, le jour, la nuit, le matin... Ces informations ne doivent pas se substituer à celles fournies par la mesure conventionnelle. Elles ont néanmoins une valeur clinique supplémentaire importante, car aussi

*Position de l'ESH/ESC :*

**Mesure ambulatoire et automesure**

**Mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA)**

- Bien que la PA de consultation reste la référence, la MAPA améliore la prédiction du risque cardiovasculaire chez les patients traités ou non
- Les valeurs normales sont différentes pour les pressions artérielles de consultation et ambulatoire (*Tableau 5*)
- La MAPA doit être envisagée surtout si :
  - il y a une grande variabilité de la PA à la même consultation ou entre plusieurs consultations
  - la PA de consultation est élevée chez un sujet à risque cardiovasculaire global faible
  - il y a une grande discordance entre les PA mesurées en consultation et au domicile
  - l'hypertension semble résistante au traitement
  - des épisodes d'hypotension sont suspectés surtout chez les sujets âgés ou chez les diabétiques
  - la PA de consultation est élevée chez une femme enceinte, ou si, il existe une suspicion de prééclampsie

**Automesure à domicile**

L'automesure à domicile est utile, et sa valeur pronostique est bien démontrée. Ce mode de mesure doit être encouragé pour :

- obtenir une meilleure information sur l'effet antihypertenseur du traitement au creux du taux plasmatique, précisant ainsi la couverture entre prises du médicament
- améliorer l'adhésion du patient à son traitement
- s'il existe un doute sur la faisabilité ou la fiabilité de la MAPA chez ce sujet
- L'automesure à domicile est à éviter si elle est :
  - cause d'anxiété pour le patient
  - l'occasion d'auto-ajustements du traitement
- Les valeurs normales sont différentes de celles de la PA en consultation (*Tableau 5*).

Tableau 5 – Seuils de pression artérielle pour la définition de l'hypertension avec les différents types de mesure

	PAS	PAD
Consultation	140	90
24 heures	125-130	80
Jour	130-135	85
Nuit	120	70
Automesure	130-135	85

bien les études transversales que longitudinales ont montré une corrélation médiocre entre la mesure en consultation et la mesure sur 24 heures, c'est-à-dire celle correspondant à la vie courante [77-79].

**Ces études ont aussi montré que la mesure ambulatoire :**

1) corrèle mieux que la mesure conventionnelle avec l'atteinte des organes cibles et ses modifications sous traitement [80-85],

2) a une relation plus forte avec la survenue d'événements cardiovasculaires, et offre une meilleure prédiction du risque chez les hypertendus traités ou non [86-96], et

3) évalue mieux la réduction de pression sous traitement, parce qu'elle est plus reproductible dans le temps [97, 98] et que l'effet « blouse blanche » [99] et l'effet placebo [100, 101] en sont absents ou négligeables. Même si certains de ces avantages peuvent être obtenus par une multiplication des mesures conventionnelles [82, 98], la mesure ambulatoire sur 24 heures est très utile lors du diagnostic, et à intervalles réguliers sous traitement. Il est préférable que les mesures s'étendent réellement sur les 24 heures afin d'avoir des informations sur le profil diurne et nocturne, la différence jour-nuit, la pression du petit matin, et la variabilité. Les valeurs de pression artérielle diurnes et nocturnes et leurs modifications sous traitement sont interdépendantes [78, 79], mais la valeur pronostique de la pression nocturne a été trouvée supérieure à celle de la pression diurne [87, 89-92, 94]. Il a été rapporté que les sujets qui

n'abaissent pas leur pression la nuit (*non-dippers*) [102] ont une prévalence plus grande d'atteinte des organes cibles, et un pronostic plus menacé.

Cependant, dans certaines études, la signification statistique de ce phénomène disparaissait dès lors que la moyenne de pression artérielle des 24 heures était incluse dans l'analyse multivariée [87, 88, 90, 92, 93, 103-106]. Il est connu également que les événements cardiaques et cérébrovasculaires ont un pic de fréquence le matin [107-110], peut-être lié à l'augmentation rapide de pression qui survient lors de l'éveil [72, 111-113], mais aussi à une hyperagrégabilité plaquettaire, une diminution de l'activité fibrinolytique, ou une activation sympathique [114-118]. L'atteinte des organes cibles a été également reliée à la variabilité de la pression artérielle, quantifiée comme l'écart-type autour des valeurs moyennes [119-121]. Bien que ces études n'aient pas toujours exclu certains facteurs confondants, un rôle indépendant de la variabilité tensionnelle a été confirmé par une étude observationnelle à long terme [122].

**La mesure de la pression artérielle sur 24 heures [75] doit être entourée des précautions suivantes :**

- N'utiliser que des appareils validés suivant les protocoles internationaux standardisés.
- Utiliser un brassard de taille appropriée, et comparer les premières valeurs à celles d'un sphygmomanomètre pour s'assurer que la différence n'excède pas  $\pm 5$  mmHg.

- Régler l'intervalle des mesures à 30 minutes au maximum, en sorte d'avoir un nombre suffisant de valeurs, et que presque toutes les heures soient représentées en cas de rejet de certaines mesures du fait d'un artefact.
- La vitesse de la déflation ne doit pas être supérieure à 2 mmHg/s.
- Indiquer aux patients qu'ils doivent garder une activité normale, mais qu'au moment des mesures, ils doivent s'abstenir d'un effort violent, et garder le bras en extension et immobile.
- Demander aux patients de tenir un journal renseignant les événements inhabituels, et de noter la qualité et la durée de leur sommeil.
- Répéter la MAPA si la première fournit moins de 70 % de mesures valides ou si les artefacts sont trop nombreux. S'assurer que la proportion de mesures valides est la même le jour et la nuit.
- La pression artérielle ambulatoire est habituellement inférieure de quelques mmHg à celle obtenue en consultation [123-125]. Comme indiqué dans le *tableau 5*, diverses études de populations indiquent qu'une pression artérielle de consultation de 140/90 mmHg correspond en MAPA à une moyenne sur 24 heures de 125-130 mmHg pour la systolique et 80 mmHg pour la diastolique. Les valeurs correspondantes sont de 130-135/85 mmHg le jour et 120/70 mmHg la nuit. Ces valeurs représentent donc le seuil approximatif du diagnostic d'hypertension en MAPA.
- Les décisions cliniques doivent être essentiellement fondées sur les valeurs moyennes de 24 heures, et les valeurs diurnes et/ou nocturnes. Les autres informations (telles que montée du

petit matin, écart-type) sont intéressantes, mais doivent être encore regardées comme appartenant au domaine de la recherche.

### 3.1.3 Automesure à domicile (Encadré 3)

L'automesure à domicile ne peut apporter des informations aussi complètes que la MAPA. Elle fournit, en revanche, des valeurs sur plusieurs jours, dans des conditions proches de la vie quotidienne. Lorsque l'on en fait la moyenne sur une période de quelques jours, ces valeurs partagent certains avantages de la MAPA, à savoir qu'elles ne comportent pas d'effet « blouse blanche », qu'elles sont reproductibles, et qu'elles prédisent la présence ou l'évolution d'une atteinte des organes cibles, ainsi que le risque cardiovasculaire, mieux que ne le fait la pression artérielle de consultation [81, 89, 90, 92, 126, 127]. L'automesure peut donc être conseillée avant et sous traitement, d'autant que c'est une procédure peu coûteuse, et qu'elle améliore l'adhésion des patients à leur traitement [128].

#### Conseils pour l'automesure à domicile [75]:

- Utiliser un appareil validé. Peu d'appareils effectuant la mesure au poignet sont satisfaisants [76]. Si un tel appareil est utilisé, le bras doit être maintenu au niveau du cœur pendant la mesure.
- Utiliser un appareil semi-automatique plutôt qu'un sphygmomanomètre à mercure pour éviter d'avoir à former le patient, et ne pas être tributaire d'un déficit auditif chez un sujet âgé.

- Conseiller la mesure en position assise après quelques minutes de repos, de préférence le matin et le soir. Bien informer le patient de ce que les valeurs sont différentes d'une mesure à l'autre, du fait de la variabilité spontanée.
- Ne pas exiger un trop grand nombre de mesures, et s'assurer que des mesures ont lieu avant la prise des médicaments, ce qui permet de connaître la durée d'action du traitement.
- De même que pour la MAPA, les valeurs normales sont plus basses en automesure que pour la mesure conventionnelle. Des valeurs de 130-135/85 mmHg correspondent à peu près aux 140/90 mmHg de la mesure de consultation (*Tableau 5*).
- Donner des instructions claires aux patients pour qu'ils viennent en consultation avec la totalité de leurs résultats, et qu'ils ne modifient pas d'eux-mêmes leur traitement.

### 3.1.4 Hypertension isolée de consultation ou hypertension de la blouse blanche

Chez certains patients, la pression artérielle de consultation est toujours élevée, alors que la MAPA ou l'auto-mesure donnent des valeurs normales. Cette situation est connue sous le terme « hypertension de la blouse blanche » [129], mais le terme « hypertension de consultation (ou clinique) isolée », plus descriptif et moins mécanistique, serait préférable. La différence entre la mesure au cabinet et la MAPA n'est pas toujours corrélée avec l'élévation de la pression induite par la réaction d'alerte lors de la présence d'un médecin ou d'une

infirmière, ce qui est le vrai « effet blouse blanche » [131, 132]. Quelle que soit la terminologie, il est maintenant démontré que l'hypertension isolée de consultation est présente dans quelque 15 % de la population générale, et qu'elle est responsable d'une fraction non négligeable (1/3, voire plus) des diagnostics d'hypertension [106, 133, 134]. Il est prouvé également que le risque cardiovasculaire des sujets porteurs d'une hypertension isolée de consultation est moindre que celui des sujets hypertendus aussi bien en consultation qu'en MAPA [90, 92, 133-138]. Quelques études (pas toutes) ont, néanmoins, montré que chez ces sujets la prévalence d'une atteinte des organes cibles et d'anomalies métaboliques est plus élevée que celle des sujets normotendus, suggérant que ce phénomène n'est pas innocent [133]. La preuve de cette incidence pronostique défavorable est moins consistante dans les études où les données sont ajustées pour l'âge et le sexe [92, 106, 133, 138], mais il existe au moins une étude qui a constaté chez ces sujets une incidence d'événements cardiovasculaires intermédiaire entre les sujets dont la pression est trouvée soit normale soit élevée dans les deux conditions [133].

Il n'est pas aisé de prévoir quels patients trouvés hypertendus au cabinet médical s'avéreront n'avoir qu'une hypertension isolée de consultation, mais cette situation est plus fréquente si l'hypertension est de grade 1, dans le sexe féminin, chez les sujets âgés, les non-fumeurs, lorsque l'hypertension est récente, ou lorsque l'on ne

dispose que de peu de mesures [75]. Le diagnostic d'hypertension isolée de consultation doit être porté lorsque la pression artérielle a été mesurée au moins trois fois  $\geq 140/90$  mmHg en consultation, tandis que les valeurs moyennes diurnes et de 24 heures sont normales en MAPA. Ce diagnostic peut tout aussi bien être fondé sur l'automesure (lorsque la moyenne des mesures à domicile est  $< 135/85$  mmHg et que les valeurs de consultation sont  $\geq 140/90$  mmHg), sans perdre de vue le fait que les sujets ainsi identifiés par MAPA ou par automesure ne représentent pas complètement le même groupe [133, 139]. Quelques individus peuvent avoir une MAPA normale et une automesure pathologique, ou inversement. Ce diagnostic doit être suivi par la recherche de facteurs de risque métaboliques et d'une atteinte des organes cibles. Un traitement médicamenteux doit être instauré s'il existe un profil de risque cardiovasculaire élevé ou une atteinte d'organes cibles. Néanmoins, des mesures hygiénodietétiques et un suivi approprié doivent être proposés à tous les sujets porteurs d'une hypertension isolée de consultation, même si l'instauration d'un traitement médicamenteux n'est pas envisagée.

### *3.1.5 Hypertension ambulatoire isolée ou hypertension masquée*

Le phénomène inverse de « l'hypertension de la blouse blanche » a été également décrit : il s'agit de sujets dont la pression artérielle est normale en consultation, mais élevée en MAPA ou en automesure, situation décrite sous le terme d'« hypertension

ambulatoire isolée » ou « hypertension masquée » [92, 95, 106, 132-134, 137, 139-141]. Sa prévalence dans la population est à peu près la même que l'hypertension isolée de consultation [106, 133, 134, 141], et il a été calculé qu'un sujet sur sept ou sur huit, dont la pression est normale en consultation, pourraient être dans ce cas [133]. Bien que les informations soient limitées sur la persistance de cette condition avec le temps [142], il a été montré que ces sujets ont une prévalence accrue d'atteinte des organes cibles [139], et une prévalence accrue de facteurs de risque métaboliques [133] en comparaison avec des sujets réellement normotendus. Les études de pronostic suggèrent que l'hypertension masquée augmente le risque cardiovasculaire, qui est proche de celui des vrais hypertendus [92, 106, 133, 134, 137, 141].

**En conclusion**, les études réalisées dans les quelques dernières années ont montré d'une manière de plus en plus convaincante l'intérêt clinique de la mesure en dehors du cabinet de consultation, en ce qu'elle évalue avec plus de précision la sévérité de l'hypertension, et qu'elle détecte des profils de risque plus élevé chez des sujets apparemment normotendus. Une étude observationnelle récente a montré un risque de décès sur douze ans progressivement augmenté depuis les sujets normotendus par les trois méthodes de mesure, jusqu'à ceux trouvés hypertendus par l'une, deux, ou les trois méthodes [133]. La MAPA et l'automesure sont ainsi à même de fournir de précieuses informations même lorsque les sujets

sont normotendus en consultation, surtout s'il existe de nombreux facteurs de risque et une atteinte des organes cibles.

### 3.1.6 Pression artérielle à l'effort et stress en laboratoire

Un stress physique ou mental a été étudié en laboratoire pour évaluer la réponse tensionnelle à divers stimuli, et leur éventuel intérêt clinique. Le stress physique comporte une activité physique active (dynamique ou statique) ou passive (comme le test presseur au froid). Le stress mental est suscité par un test de calcul, de technique, ou de décision [143].

Tous ces stress augmentent la pression artérielle, et l'on a essayé de déduire de cette réponse variable la probabilité de l'apparition d'une hypertension, d'une atteinte des organes cibles, ou d'un événement cardiovasculaire fatal ou non.

Les données concernant l'incidence d'une hypertension sont divergentes [144]. Certaines études ont trouvé un risque significatif et indépendant d'apparition d'une hypertension chez les sujets ayant une réponse excessive à l'effort physique [145], et chez des employés de sexe masculin la réponse à un stress mental s'est avéré prédictive d'une hypertension à terme de dix ans [146]. Cependant, seule une faible fraction de la variance de la pression artérielle future était expliquée par la réponse au stress, et d'autres études [147] ont donné des résultats négatifs.

Pour ce qui est de l'atteinte des organes cibles, la plupart des études, chez des sujets normotendus ou hyper-

tendus, n'ont pas montré de relation significative entre l'effet presseur de l'exercice physique et l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) après ajustement pour la pression artérielle de repos [148-154]. Dans une étude récente cependant, la variation de pression artérielle systolique entre le repos et l'effort submaximal a été fortement prédictive d'une HVG chez des sujets pré-hypertendus [155]. La signification de la réactivité tensionnelle à l'exercice statique a été peu étudiée, mais dans une étude [156] il n'est pas apparu de relation entre la réponse au *handgrip* et la masse ventriculaire gauche. L'augmentation de la pression artérielle lors d'un test presseur au froid a été prédictive de l'HVG dans une étude [153], et ne l'a pas été dans une autre [157]. L'effet de la réponse tensionnelle à un test de calcul mental a été significativement relié au remodelage concentrique du ventricule gauche, mais pas à la masse du ventricule gauche dans une étude [158], tandis que d'autres études n'ont montré aucune relation entre ce type de réactivité vasculaire et la structure du ventricule gauche [153,157].

Les données sont divergentes quant à la possibilité qu'une réponse tensionnelle exagérée à l'effort sur bicyclette ergométrique prédise la morbi-mortalité cardiovasculaire indépendamment des valeurs de repos [149,159]. Une étude avec suivi de 21 ans a récemment montré qu'aussi bien les valeurs en décubitus que celles après un exercice de 6 minutes sont prédictives de la mortalité cardiovasculaire, principalement chez les sujets à pression

artérielle modérément élevée [160]. Il pourrait en aller différemment dans les hypertension plus sévères. La valeur prédictive d'une augmentation excessive de la pression artérielle à l'effort par rapport à la pression de repos peut dépendre de l'effet de l'effort sur le débit cardiaque. Si l'augmentation du débit cardiaque à l'effort est réduite, comme cela peut être le cas dans les hypertension sévères, la pression artérielle d'effort pourrait alors perdre toute signification pronostique indépendante. Certaines données semblent indiquer qu'une réduction insuffisante de la résistance vasculaire systémique à l'effort serait associée à un pronostic plus péjoratif [159, 161].

**En conclusion**, les données sur une relation indépendante entre la réponse tensionnelle à l'effort physique ou au stress mental, une hypertension future, et une atteinte des organes cibles ne sont pas très consistantes et, quand bien même cette relation serait significative, la part additionnelle de variance ainsi expliquée serait faible. Quant à la prédiction des événements cardiovasculaires, l'étude de suivi de 21 ans mentionnée plus haut [160] suggère qu'un test d'effort peut apporter des informations pronostiques supplémentaires au moins chez les sujets ayant une légère élévation de la pression artérielle, dans la mesure où en l'absence d'autres facteurs de risque et d'atteinte des organes cibles, la décision sur la nécessité d'introduire un traitement peut être difficile. Enfin, il ne faut pas oublier que les mesures non invasives de la pression artérielle à l'effort sont

limitées à la systolique, et que leur précision est moindre que celle des mesures au repos.

### 3.1.7 Pression artérielle centrale

Du fait de la superposition variable d'une onde de pression réfléchie à l'onde incidente le long de l'arbre artériel, la pression systolique et pulsée aortique (c'est-à-dire la pression qui s'exerce au niveau du cœur, du cerveau, des reins) peut être différente de celle mesurée au bras [162]. De plus, il a été estimé depuis longtemps que les médicaments antihypertenseurs pourraient affecter les pressions périphérique et centrale de manière différente [163]. La nécessité de mesures invasives a cependant confiné ce sujet aux laboratoires de recherche. Récemment a été décrite une méthode non invasive permettant d'estimer la pression aortique en calculant un « index d'augmentation » par interprétation de la forme de l'onde enregistrée sur une artère périphérique [164, 165]. Avec cette méthode il a été confirmé que les effets des médicaments antihypertenseurs sur la pression systolique et pulsée centrale ne sont pas un reflet exact de ce qui est observé au niveau de l'artère brachiale [166, 167]. Qui plus est, une étude ancillaire réalisée au sein d'un grand essai contrôlé a montré que la pression centrale, évaluée par « l'index d'augmentation » est significativement reliée aux événements cardiovasculaires [166]. Pour autant, la valeur pronostique de la pression centrale par rapport à la pression périphérique doit encore être confirmée par des études observationnelles et d'intervention à plus large échelle.

### Recommandation 4: Histoire familiale et personnelle

#### 1. Ancienneté de l'hypertension et valeurs antérieures

#### 2. Possibilité d'une HTA secondaire :

- a) histoire familiale de néphropathie (polykystose)
- b) maladie rénale, infections urinaires, hématurie, consommation d'antalgiques (néphropathie parenchymateuse)
- c) médicaments et autres substances : contraceptifs oraux, réglisse, carbénoxolone, gouttes nasales, cocaïne, amphétamines, corticoïdes, AINS, érythropoïétine, cyclosporine
- d) épisodes de sueurs, céphalées, anxiété, palpitations (phéochromocytome)
- e) épisodes de faiblesse musculaire et de tétanie (hyperaldostérionisme)

#### 3. Facteurs de risque :

- a) histoire personnelle et familiale d'hypertension et de maladies cardiovasculaires
- b) histoire personnelle et familiale de dyslipidémie
- c) histoire personnelle et familiale de diabète

- d) tabagisme
- e) habitudes alimentaires
- f) obésité ; quantification de l'activité physique
- g) ronflement, apnées du sommeil (s'enquérir auprès du partenaire)
- h) personnalité

#### 4. Symptômes d'atteinte des organes cibles :

- a) cerveau et yeux : céphalées, vertiges, troubles visuels, Accident ischémique transitoire, déficit sensitif ou moteur
- b) cœur : palpitations, douleur thoracique, dyspnée, œdème des chevilles
- c) rein : soif, polyurie, nycturie, hématurie
- d) artères périphériques : extrémités froides, claudication intermittente

#### 5. Traitement antihypertenseur antérieur :

- a) médicaments pris, efficacité et effets secondaires

#### 6. Facteurs d'environnement personnels ou familiaux particuliers

### 3.2 Histoire familiale et clinique (Encadré 4)

Il convient d'obtenir une histoire familiale claire, en portant une attention particulière à l'hypertension, au diabète, à une dyslipidémie, une maladie coronaire précoce, un AVC, une artériopathie périphérique, ou une maladie rénale.

#### L'histoire clinique doit comprendre :

a) la durée d'évolution et les niveaux de pression artérielle précédemment mesurés ;

b) les symptômes évocateurs d'une hypertension secondaire, et l'éventuelle absorption de médicaments ou autres substances capables d'augmenter la pression artérielle, comme les boissons anisées, gouttes nasales vasoconstrictrices, cocaïne, amphétamines, contraceptifs oraux, stéroïdes, AINS, érythropoïétine ou cyclosporine ;

c) les éléments d'hygiène de vie comme l'apport alimentaire de graisses (graisses animales en particulier), de sel et d'alcool, une quantification du tabagisme et de l'activité physique, la prise

5

**Recommandation 5 :****Examen clinique à la recherche d'une HTA secondaire, d'une atteinte des organes cibles et d'une obésité viscérale****Signes suggestifs d'une HTA secondaire ou d'une atteinte des organes cibles**

- Éléments du syndrome de Cushing
- Signes cutanés de neurofibromatose (phéochromocytome)
- Gros reins palpables (polykystose rénale)
- Souffle aortique abdominal (HTA rénovasculaire)
- Souffle précordial (coarctation, maladie aortique)
- Diminution ou retard des pouls fémoraux, diminution de la PA fémorale (coarctation, maladie aortique)

**Signes suggestifs d'une atteinte des organes cibles**

- Cerveau : souffles carotidiens, déficit moteur ou sensitif
- Rétine : anomalie du fond d'œil
- Cœur : localisation et pulsatilité de la pointe du cœur, trouble rythmique, galop, râles pulmonaires, œdèmes périphériques
- Artères périphériques : absence, diminution, ou asymétrie des pouls, extrémités froides, lésions cutanées d'allure ischémique
- Carotides : souffles systoliques

**Obésité viscérale**

- Poids corporel
- Tour de taille excessif en position debout :  
H > 102 cm, F > 88 cm
- Augmentation de l'indice de masse corporelle (poids [kg]/taille [m<sup>2</sup>])
- Surpoids  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, Obésité  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>

de poids depuis les années d'adulte jeune;

d) un passé ou des symptômes actuels de maladie coronaire, d'insuffisance cardiaque, d'atteinte cérébrovasculaire ou vasculaire périphérique, de néphropathie, de diabète, de goutte, de dyslipidémie, d'asthme ou de toute autre affection significative, ainsi que les médicaments utilisés dans leur traitement;

e) les antihypertenseurs antérieurs, leur efficacité et leurs effets indésirables; et

f) les facteurs d'environnement personnels et familiaux susceptibles d'influencer la pression artérielle, le risque cardiovasculaire, ainsi que le déroulement ou les effets du traitement. Enfin, le médecin doit s'enquérir auprès du patient et/ou de son conjoint de ronflements nocturnes, pouvant faire évoquer un syndrome d'apnées du sommeil et un risque cardiovasculaire accru.

**3.3 Examen clinique***(Encadré 5)*

En plus de la pression artérielle, la fréquence cardiaque doit être soigneusement mesurée (au pouls, durant 30 secondes ou plus en cas d'arythmie) car une tachycardie peut être l'indice d'un risque accru, d'une activité sympathique augmentée ou d'une activité parasympathique réduite [62-65], ou encore d'une insuffisance cardiaque. L'examen clinique doit rechercher d'autres facteurs de risque, des signes suggestifs d'une hypertension secondaire, ou d'une atteinte des organes cibles. Le tour de taille doit être mesuré (en position debout), ainsi que le poids et la taille permet-

tant de calculer l'indice de masse corporelle selon une formule standard.

### 3.4 Examens de laboratoire (Encadré 6)

Le but de ces examens est de rechercher d'autres facteurs de risque, des manifestations d'une hypertension secondaire, ou une atteinte des organes cibles. La progression doit se faire du plus simple vers le plus complexe. Plus le sujet est jeune, plus la

pression artérielle est élevée, et plus la progression de l'hypertension est rapide, plus le bilan doit être complet. Au demeurant, le bilan biologique minimal reste débattu.

Dans le contexte relativement homogène de l'Europe, où les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de morbidité et mortalité, les examens de routine doivent comprendre: comme examens sanguins: glycémie à jeun, cholestérol total, LDL, HDL et

## Recommandation 6: Examens de laboratoire

6

### Examens systématiques

- Glycémie à jeun
- Cholestérol total
- LDL-cholestérol
- HDL-Cholestérol
- Triglycérides (à jeun)
- Kaliémie
- Uricémie
- Créatinine
- Estimation de la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft-Gault) ou de la filtration glomérulaire (formule MDRD)
- Hémoglobine et hémocrite
- Bandelette urinaire (complétée par une bandelette microalbuminurie et un examen microscopique du sédiment urinaire)
- Électrocardiogramme

### Tests conseillés

- Échographie cardiaque
- Échographie-doppler carotidienne

- Dosage de la protéinurie (si bandelette positive)
- Index cheville/bras
- Fond d'œil
- Test de tolérance au glucose (si glycémie à jeun > 5,6 mmol [1 g/l])
- Automesure tensionnelle et MAPA
- Vitesse de l'onde de pouls (si appareillage disponible)

### Évaluations poussées (domaine du spécialiste)

- Recherche plus approfondie d'une atteinte cardiaque, rénale ou vasculaire. Impératif si HTA compliquée
- Recherche d'une HTA secondaire suggérée par l'histoire clinique, l'examen, ou le bilan de routine: dosage de rénine et aldostérone, corticostéroïdes, catécholamines plasmatiques et/ou urinaires; artériographie; échographie-doppler des reins et des surrénales; scanner, IRM

triglycérides (à jeun), acide urique, créatinine, potassium, hémoglobine et hématocrite; une bandelette urinaire permettant la détection d'une protéinurie ou d'une hématurie microscopique; et un électrocardiogramme.

La créatinine plasmatique est une mesure très imprécise de la fonction rénale. Une élévation minime peut déjà témoigner de lésions rénales conséquentes et d'un risque accru de maladie cardiovasculaire. L'estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft-Gault ou celle de la filtration glomérulaire par la formule MDRD simplifiée [51, 52] sont faciles, et permettent d'identifier les patients dont la filtration glomérulaire est diminuée et le risque cardiovasculaire accru, même avec une créatinine plasmatique encore dans la zone normale (*Section 3.6.3*).

Lorsque la glycémie à jeun dépasse 5,6 mmol/l (1 g/l), une glycémie post-charge devrait être effectuée [168]. Une glycémie à jeun plusieurs fois supérieure à 7 mmol/l (1,26 g/l) et une glycémie post-charge pathologique font poser le diagnostic de diabète [168].

La C réactive protéine ultrasensible (hsCRP) est considérée prédictive de l'incidence des événements cardiovasculaires dans diverses situations cliniques [169]. Mais sa valeur ajoutée dans la détermination du risque cardiovasculaire global est incertaine [170], hormis chez les patients porteurs d'un syndrome métabolique, pour lesquels les valeurs de hsCRP seraient associées à une augmentation importante du risque [171, 172].

La valeur d'autres marqueurs de l'in-

flammation (fibrinogène, cytokines, homocystéine, BNP, etc.) [173] pour la stratification du risque cardiovasculaire est l'objet d'une recherche active, mais, dans l'immédiat, il n'y a aucune raison de conseiller en clinique ces dosages chez les hypertendus.

### 3.5 Explorations génétiques

Les sujets hypertendus ont souvent une histoire familiale d'hypertension, ce qui suggère une composante génétique dans la pathogénie de l'hypertension. L'hypertension essentielle est une situation hautement hétérogène, dans laquelle tout suggère une étiologie multifactorielle et des anomalies polygéniques [174, 175]. Des variants de certains gènes peuvent ainsi rendre un individu plus vulnérable à l'effet d'un facteur d'environnement. Nombre de mutations de gènes codant pour des systèmes impliqués dans le contrôle de la pression artérielle ont été identifiées, mais leur rôle dans la genèse de l'hypertension essentielle n'est pas encore clair.

Une prédisposition génétique peut aussi influencer sur les enzymes du métabolisme des médicaments, ce qui peut modifier aussi bien l'efficacité que les effets secondaires du traitement anti-hypertenseur. De récentes études pharmacogénétiques et pharmacogénomiques ont abordé cette question, une revue leur a été récemment consacrée [176]. De plus, quelques rares hypertensions monogéniques ont été décrites, tels l'hyperaldostéronisme sensible aux glucocorticoïdes, le syndrome de Liddle et quelques autres, où une mutation d'un unique gène explique totalement la patho-

génie de l'hypertension et indique la meilleure option thérapeutique [177].

### 3.6 Recherche d'une atteinte infraclinique des organes cibles

Les signes d'une telle atteinte doivent être recherchés avec un soin particulier, car il s'agit d'un stade intermédiaire dans le continuum de la maladie cardiovasculaire, et d'un déterminant majeur du risque global. Il faut souligner qu'il existe maintenant des preuves très solides de ce rôle crucial d'une atteinte infraclinique des organes cibles dans la détermination du risque chez les sujets hypertendus ou non.

1) Nombre d'études ont clairement montré que la microalbuminurie est associée à une incidence accrue de maladies cardiovasculaires, que les sujets soient ou non diabétiques [178-184]. Un risque augmenté a même été bien documenté pour des valeurs de protéines urinaires plus basses encore que celles définissant la microalbuminurie [181, 182, 185, 186].

2) La valeur pronostique péjorative d'une HVG a été confirmée [187-189], de même que celle de l'épaisseur intima-media [190-193], et la prévalence de ces anomalies apparaît bien plus élevée chez l'hypertendu tout-venant que ne le laisseraient prévoir les seules investigations de routine [194]. En l'absence d'échographie cardiaque et carotidienne, jusqu'à 50 % des hypertendus seraient classés à tort comme à risque faible ou modéré, tandis que la présence d'une atteinte cardiaque ou vasculaire les classe dans le groupe à plus haut risque [194].

3) L'analyse rétrospective de certains essais prospectifs [57-61, 195] a montré que la réduction sous traitement de la protéinurie ou de l'HVG est associée à une diminution de l'incidence d'événements cardiovasculaires. Ces données indiquent que la mesure de ces paramètres doit être recommandée non seulement pour quantifier initialement le risque, mais aussi sous traitement, pour évaluer la protection apportée par le traitement.

C'est pour ces raisons que la présente recommandation, comme celle de 2003 [3], consacre une section particulière à la discussion des preuves du risque associé à une atteinte de différents organes, et aux modalités de leur détection.

D'une manière générale, la recherche d'une microalbuminurie doit être considérée comme une procédure de routine chez tous les hypertendus, et chez les sujets porteurs d'un syndrome métabolique, même si leur pression artérielle est normale.

L'échocardiographie et l'échographie vasculaire sont des procédures conseillées, particulièrement lorsqu'une atteinte des organes cibles n'est pas détectée par les examens de routine (notamment l'ECG), et chez les sujets âgés chez lesquels une hypertrophie cardiaque et/ou une atteinte vasculaire sont particulièrement fréquentes.

De précieuses informations sur l'atteinte vasculaire peuvent être obtenues par la mesure de la rigidité artérielle à l'aide de la vitesse de l'onde de pouls. Malheureusement, cette méthode n'est pas encore assez répandue, aussi les informations qu'elle apporte sont certes

## 7. Position de l'ESH/ESC :

### Recherche d'une atteinte des organes cibles

Les éléments d'une atteinte infraclinique des organes cibles doivent être recherchés avec beaucoup de soin et par des techniques appropriées. Il s'agit, en effet, d'un stade intermédiaire dans le continuum de la maladie vasculaire et d'un déterminant majeur du risque cardiovasculaire global.

1. **Le cœur** – Un ECG doit faire partie de toute évaluation de routine chez les hypertendus, pour détecter une HVG, un niveau de « contrainte », une ischémie ou un trouble du rythme. Une échographie cardiaque est recommandée si une détection plus sensible de l'HVG est considérée utile. Cet examen permet, en outre, de distinguer les profils géométriques, dont l'hypertrophie concentrique est le plus défavorable. La fonction diastolique peut être évaluée par un Doppler transmitral.
  2. **Les vaisseaux** – Une échographie carotidienne est recommandée si l'on considère utile de détecter une hypertrophie vasculaire ou un athérome asymptomatique. La rigidité des grosses artères (conduisant à l'hypertension systolique isolée chez le sujet âgé) peut être mesurée par la vitesse de l'onde de pouls. Celle-ci pourrait être plus largement recommandée si elle était plus facilement disponible. Une baisse de l'index cheville/bras révèle une artériopathie périphérique avancée.
  3. **Les reins** – Le diagnostic d'une néphropathie hypertensive se base sur une diminution de la fonction rénale ou sur une élimination
- d'albumine augmentée. L'estimation, à partir de la créatinine plasmatique, soit de la filtration glomérulaire (formule MDRD, en fonction de l'âge, du sexe et de la race), soit de la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft-Gault, nécessitant le poids corporel) doit être systématique. Une protéinurie doit être recherchée chez tout hypertendu par une bandelette urinaire. Si celle-ci est négative, une protéinurie de bas grade (microalbuminurie) doit être recherchée sur un échantillon d'urines et rapportée à la créatinine urinaire.
4. **Le fond d'œil** – L'examen du fond d'œil n'est recommandé que dans les hypertensions sévères. Les lésions rétinienne discrètes sont non spécifiques, sauf chez les sujets jeunes. Les hémorragies, les exsudats, et l'œdème papillaire, observés dans les seules hypertensions sévères, sont associés à un risque cardiovasculaire augmenté.
  5. **Le cerveau** – Des infarctus cérébraux silencieux, des lacunes, des micro-hémorragies et des lésions de la substance blanche ne sont pas rares chez les hypertendus. Elles peuvent être détectées par un scanner ou une IRM. La disponibilité et le coût de ces explorations ne permettent pas, cependant, d'en faire un usage irraisonné. Chez les hypertendus âgés, des tests cognitifs peuvent être utiles pour dépister une altération précoce.

Le *tableau 4* résume la disponibilité, la valeur pronostique et le coût de ces différentes procédures.

souhaitables, mais trop souvent difficiles à obtenir en pratique.

Les moyens d'évaluer une atteinte des organes cibles sont indiqués en détail ci-dessous.

### 3.6.1 Le cœur

L'électrocardiogramme fait partie du bilan de routine chez tout hypertendu. Sa sensibilité dans la détection d'une HVG est médiocre, mais une hypertrophie mise en évidence par l'indice de Sokolow-Lyons ( $SV_1 + RV_{5,6} > 38 \text{ mm}$ ) ou par le produit voltage durée du QRS de Cornell ( $> 2440 \text{ mm}\cdot\text{ms}$ ) est un prédicteur indépendant des événements cardiovasculaires [187]. Cette simple méthode est clairement utile comme marqueur d'une atteinte cardiaque, ou d'une régression de celle-ci sous traitement, au moins chez les patients âgés de plus de 55 ans [195,196].

L'électrocardiogramme détecte également une surcharge, une « contrainte » ventriculaire gauche (connue comme marqueur d'un risque plus élevé) [187], une ischémie, un défaut de conduction ou une arythmie, y compris une fibrillation auriculaire, fréquente chez les hypertendus âgés. La recherche d'épisodes de trouble du rythme ou d'ischémie peut s'appuyer sur l'Holter ECG. Celui-ci peut aussi montrer une réduction de la variabilité de la fréquence cardiaque, qui peut exister dans les hypertensions sévères [72]. La valeur pronostique péjorative de cette constatation, bien que prouvée dans l'insuffisance cardiaque et en post-infarctus [197-199], n'est pas démontrée chez l'hypertendu.

L'échocardiographie, même si elle n'est pas exempte de limites techniques

(variabilité interexamineurs, mauvaise qualité d'image chez les obèses ou en cas de BPCO, etc.), est plus sensible que l'ECG pour dépister une HVG [200] et prédire le risque cardiovasculaire [188], elle améliore la stratification du risque, et aide au choix de la thérapeutique [194]. Un examen adéquat comporte des mesures du septum interventriculaire, de l'épaisseur du mur postérieur, et du diamètre télé-diastolique, avec calcul de la masse ventriculaire gauche (MVG) selon les formules en usage [201]. Bien que la relation entre MVG et risque cardiovasculaire soit continue, un seuil de  $125 \text{ g/m}^2$  chez l'homme et  $110 \text{ g/m}^2$  chez la femme est communément admis pour estimer l'HVG. Une hypertrophie concentrique (paroi/rayon  $\geq 0,42$  avec une MVG augmentée) [202], une hypertrophie excentrique (paroi/rayon  $< 0,42$  avec MVG augmentée), et un remodelage concentrique (paroi/rayon  $\geq 0,42$  avec MVG normale) sont tous prédictifs d'événements cardiovasculaires, mais l'hypertrophie concentrique est celle qui augmente le plus le risque [203, 204].

L'échocardiographie permet de surcroît d'évaluer la fonction systolique ventriculaire gauche. La fraction d'éjection et la fraction de raccourcissement sont d'autres prédicteurs potentiels des événements cardiovasculaires [205, 206]. Le remplissage ventriculaire gauche diastolique (mesure de ce qui est appelé « fonction diastolique ») peut être évalué en mesurant par Doppler le rapport entre les ondes E et A du flux transmitral, le temps de relaxation diastolique précoce et le flux de la veine pulmonaire vers l'oreillette gauche [207].

Des informations utiles peuvent aussi être obtenues par le Doppler tissulaire à l'anneau mitral [208].

Ces dernières mesures sont de grand intérêt clinique puisqu'il est maintenant admis qu'une proportion considérable (environ 50 %) des insuffisances cardiaques est expliquée par une dysfonction diastolique, avec peu ou pas d'altération de la fonction systolique, et que « l'insuffisance cardiaque diastolique » est une situation menaçante [209].

Des altérations de la fonction diastolique sont fréquentes chez les hypertendus, et au moins un quart des hypertendus âgés pourrait être concerné [210]. Ces altérations peuvent survenir en l'absence de toute anomalie de la fonction systolique, et même sans HVG. La dysfonction diastolique majore le risque de fibrillation auriculaire [211]. Deux études ont montré que la dysfonction diastolique prédit une insuffisance cardiaque ultérieure [206], et qu'elle est associée à une augmentation de la mortalité de toutes causes [212], encore que dans une autre étude cette association se soit avérée dépendante de diverses covariables [213].

Enfin, l'échocardiographie apporte des informations sur la présence et le degré d'une dilatation de l'oreillette gauche, qui est liée au risque de fibrillation auriculaire, de maladie cardiovasculaire et de décès [214-216]. Des défauts segmentaires de la contraction de la paroi du VG, dues à une ischémie ou à un infarctus passé, peuvent aussi être mis en évidence.

D'autres procédures diagnostiques, telles que l'IRM, la scintigraphie cardiaque, l'épreuve d'effort et la coronarographie, sont réservées à des indications spécifiques.

Une radiographie du thorax peut être utile en cas de dyspnée, ou si l'on cherche des informations sur les gros vaisseaux thoraciques ou la circulation pulmonaire. Mais dans l'ensemble la radiographie thoracique est un examen obsolète pour qui souhaite identifier une cardiopathie hypertensive.

Un intérêt croissant s'est fait jour depuis quelques années pour l'évaluation du degré de fibrose myocardique, afin d'améliorer la capacité de l'HVG à prédire le pronostic. Des techniques fondées sur la réflectivité des ultrasons à l'écho ont été développées [217, 218] : les variations cycliques de la rétrodiffusion du signal pourraient refléter plus la propriété contractile du myocarde que son contenu en collagène, tandis que l'échoréflectivité est en corrélation plus directe avec le degré histologique de fibrose. L'échoréflectivité a montré que le substrat tissulaire de l'HVG est variable, et que les médicaments favorisant la réduction de l'HVG peuvent différer dans leur capacité à réduire la fibrose [219].

L'évaluation la plus précise à ce jour de la composition tissulaire du cœur est apportée par l'IRM, dont le coût, cependant, ne favorise pas son usage à grande échelle. Des marqueurs circulants du collagène sont également à l'étude [219], mais ils ne proviennent qu'en partie du cœur.

### 3.6.2 Les vaisseaux

Il existe plusieurs tests non invasifs pour explorer la structure et la fonction des grosses artères dans l'hypertension. L'échographie des carotides avec mesure de l'épaisseur intima-media (EIM) et la recherche de plaques prédisent la sur-

venue d'un AVC ou d'un infarctus [190-193]. La relation entre l'EIM carotidienne et les événements cardiovasculaires est continue, mais une EIM  $> 0,9$  mm pour la carotide primitive peut être considérée comme un seuil approximatif d'anormalité.

L'exploration échographique de la carotide primitive (site peu fréquent d'athérome) mesure surtout l'hypertrophie, la mise en évidence de l'athérome suppose l'exploration des bifurcations et/ou des carotides internes, où les plaques sont plus fréquentes [220-222]. La présence d'une plaque peut être identifiée par une EIM  $> 1,3$  ou  $1,5$  mm, ou bien par un épaississement localisé de  $0,5$  mm, ou  $50\%$  de l'EIM environnante [220-222]. Chez les hypertendus non traités sans atteinte des organes cibles lors du bilan de routine, de telles lésions sont communes, aussi l'échographie carotidienne qui les détecte affine la stratification du risque [194].

Des lésions artérielles peuvent être aussi suggérées par un index de pression cheville/bras  $< 0,9$  en utilisant un appareil à Doppler continu et un manomètre de pression artérielle. Une valeur basse de cet index signe une artériopathie périphérique, et généralement un athérome évolué [56], tandis que l'EIM carotidienne détecte des lésions plus précoces [220]. Mais un index cheville/bras abaissé laisse prévoir l'apparition d'un angor, d'un infarctus, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une indication de revascularisation coronaire, d'un AVC, d'une chirurgie vasculaire carotidienne ou périphérique [15, 223-226], et chez les patients atteints d'une coronaro-

pathie pluritronculaire, il indique un risque supplémentaire [227].

Dans les dix dernières années, nombre d'études ont concerné la rigidité des grosses artères et le phénomène de réflexion de l'onde de pouls, ces deux éléments ont été identifiés comme les principaux déterminants physiopathologiques de l'hypertension systolique isolée et de l'augmentation de la pression pulsée [228]. Une mesure de la rigidité artérielle par les variations de diamètre par rapport à celles de pression est compliquée et ne saurait être adaptée à un usage clinique commun.

En revanche, la mesure de la vitesse de l'onde de pouls (VOP) carotido-fémorale permet une évaluation non invasive, simple et suffisamment précise pour être utilisée comme procédure diagnostique [28]. Cette mesure a une valeur prédictive indépendante pour la mortalité de toutes causes, la morbidité cardiovasculaire, les événements coronaires et les AVC chez les patients porteurs d'une HTA essentielle non compliquée [54, 55, 229, 230]. Bien que la relation entre rigidité aortique et événements soit continue, un seuil de  $12$  m/s a été proposé pour considérer qu'il existe des altérations significatives de l'aorte chez les hypertendus d'âge moyen. Un usage plus large de la VOP et de la mesure de l'index d'augmentation pourrait apporter une meilleure précision à l'évaluation de l'état artériel, mais ces méthodes ne sont guère disponibles encore en dehors des centres de recherche.

Comme indiqué sur le *tableau 4*, d'autres méthodes pour détecter des atteintes vasculaires d'autres organes ne

peuvent pas être proposées en clinique pour diverses raisons.

Une augmentation du rapport pari/lumière des petites artères peut être montrée par biopsie du tissu sous-cutané fessier. Cet examen peut montrer des altérations précoces chez les diabétiques et les hypertendus [231-234] et, il a une bonne valeur prédictive de la morbidité cardiovasculaire [235], mais son caractère invasif n'en permet pas un usage clinique de routine.

Une augmentation du calcium intracoronaire, quantifiée par l'IRM de haute résolution a également été validée comme prédicteur des maladies cardiovasculaires [236], mais la rareté de l'appareillage et le coût de la procédure sont de sérieux obstacles à son usage.

Une dysfonction endothéliale est prédictive du pronostic dans diverses pathologies cardiovasculaires [237, 238], mais les données dans l'hypertension sont encore très limitées [239]. De plus, les méthodes permettant d'évaluer la réponse endothéliale à divers stimuli sont invasives, laborieuses, et longues.

Enfin, ces méthodes ne sont pas encore standardisées, et il n'est pas démontré que la fonction endothéliale évaluée dans un territoire est représentative d'autres sites vasculaires. Aussi, l'on ne peut pas, actuellement, proposer une évaluation de la fonction endothéliale dans l'exploration clinique d'un patient hypertendu.

En revanche, les études actuelles sur des marqueurs circulants de l'activité endothéliale et sur les progéniteurs

endothéliaux sont encourageantes [240], et des tests simples de la dysfonction endothéliale pourraient être disponibles prochainement. Ces tests permettraient une évaluation à large échelle de la valeur pronostique de ces marqueurs, qui pourrait déboucher sur un usage clinique plus général.

### 3.6.3 Le rein

Le diagnostic de néphropathie hypertensive repose sur la constatation d'une diminution de la fonction rénale, et/ou d'une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine [241]. L'insuffisance rénale est actuellement définie suivant la filtration glomérulaire estimée par la formule MDRD simplifiée, qui fait intervenir l'âge, le sexe, la race, et la créatinine sérique [52]. Les valeurs de filtration glomérulaire estimée inférieures à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> indiquent une néphropathie chronique de stade 3, des valeurs inférieures à 30 et 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> caractérisant les stades 4 et 5 respectivement [242]. Une autre formule (dite de Cockcroft-Gault) donne une estimation de la clairance de la créatinine et fait appel à l'âge, le sexe, le poids corporel et la créatinine sérique [51]. Cette formule est valide dans la zone > 60 ml/min, mais elle surestime la clairance de la créatinine dans les néphropathies de stade 3 à 5 [242]. Ces deux formules sont précieuses pour détecter une altération modérée de la fonction rénale lorsque la créatinine est encore dans une zone normale [242]. Une augmentation du taux sérique de la cystatine C permet également de

conclure à une baisse de la filtration glomérulaire et une augmentation du risque cardiovasculaire [243].

Une discrète augmentation (jusqu'à 20 %) de la créatinine sérique peut se produire lors de l'initiation ou de la majoration d'un traitement anti-hypertenseur, elle ne doit pas en imposer pour une authentique dégradation de la fonction rénale. Une hyperuricémie est fréquente chez les hypertendus non traités (particulièrement dans la prééclampsie), elle est corrélée à une baisse du débit sanguin rénal et à la présence d'une néphroangiosclérose [244].

Tandis qu'une créatinine augmentée ou une filtration glomérulaire (ou une clairance de la créatinine) diminuée indiquent une baisse de la filtration, une protéinurie ou une albuminurie augmentées indiquent une altération de la surface filtrante. Une microalbuminurie (*Tableau 2*) prédit la survenue d'une néphropathie diabétique avérée chez les diabétiques de type 1 ou 2 [245], la protéinurie (> 300 mg) signe généralement l'existence de lésions parenchymateuses rénales établies [246].

Chez les hypertendus, diabétiques ou non la microalbuminurie, même en deçà du seuil de 30 mg actuellement admis [247], prédit la survenue d'événements cardiovasculaires [178-186, 248]. Une relation continue a été montrée dans certaines études entre la mortalité, cardiovasculaire ou non, et le rapport albumine/créatinine urinaire  $\geq 3,9$  mg/g chez les hommes et 7,5 chez les femmes [185,186]. Aussi le terme microalbuminurie est inadéquat (d'autant qu'il suggère faussement que

les altérations sont mineures), et devrait être remplacé par « albuminurie de bas grade » [248].

La microalbuminurie peut être mesurée sur un échantillon d'urine en indexant la concentration urinaire d'albumine à celle de créatinine [242]. Le recueil sur 24 heures ou des urines de la nuit est déconseillé en raison des erreurs d'échantillonnage. Les bandelettes réactives classiques détectent l'albuminurie au-dessus de 300 mg/g de créatinine, et les bandelettes « microalbuminurie » la détectent au-dessus de 30 mg/g. Des bandelettes encore plus sensibles sont à l'étude.

**En conclusion**, la constatation d'une altération de la fonction rénale chez un patient hypertendu (l'une quelconque des anomalies évoquées ci-dessus) est fréquente et représente un élément prédicteur puissant des événements cardiovasculaires futurs et du décès chez ces patients, même traités [179, 249-253]. C'est pourquoi il est recommandé d'évaluer chez tout hypertendu la filtration glomérulaire et la présence d'une protéinurie (à la bandelette). Lorsque la bandelette urinaire est négative, une albuminurie de bas grade doit être recherchée dans un échantillon d'urine par l'une des méthodes validées, au moins deux fois, deux jours différents. L'albuminurie doit être rapportée à la créatinine urinaire, et les critères selon le sexe doivent être appliqués.

#### 3.6.4 Le fond d'œil

À la différence des années 1930, lorsque Keith, Wagener et Barker ont classifié la rétinopathie hyper-

tensive en 4 stades [254], la plupart des hypertendus sont examinés aujourd'hui à un stade beaucoup plus précoce, si bien que les hémorragies ou exsudats (stade 3) sont devenus très rares, pour ne même pas parler de l'œdème papillaire (stade 4).

Les stades 1 (rétrécissement artériolaire focal ou diffus) et 2 (signe du croisement) sont rapportés bien plus souvent que les marqueurs de risque dont la signification clinique est bien établie (HVG, plaques carotidiennes, microalbuminurie) [255]. Pourtant la valeur pronostique de ces altérations rétinienne mineures est remise en question [255-257]. Il s'agit, en effet, d'altérations artériolaires bien peu spécifiques, à l'exception peut-être des sujets jeunes, chez lesquels une rétine non entièrement normale peut inquiéter.

Au contraire, les stades 3 et 4 sont associés à un risque accru d'événements cardiovasculaires [258, 259].

Des méthodes plus sélectives d'évaluation de l'atteinte oculaire chez les hypertendus ont été développées et étudiées [260]. Par exemple, des photographies digitales de la rétine peuvent être analysées par un programme semi-automatique, pour quantifier objectivement les propriétés géométriques et topologiques de l'arbre artériolaire et veinulaire. Cette méthode a permis d'identifier des altérations topologiques des vaisseaux rétinien liés à l'hypertension [261], elle a aussi permis de montrer que le rétrécissement artériolaire et veinulaire peut précéder l'apparition de l'hypertension [262, 263]. Son usage est encore limité à la recherche.

### 3.6.5 Le cerveau

Chez les patients qui ont eu un AVC, les techniques d'imagerie permettent un diagnostic plus précis de l'existence, la nature et la localisation de la lésion en cause [264, 265]. Le scanner cérébral est l'examen standard mais, sauf pour le diagnostic rapide d'un AVC hémorragique, il tend à être remplacé par l'IRM. Celle-ci peut identifier la lésion ischémique dans les minutes qui suivent l'occlusion artérielle. Qui plus est, l'IRM en séquences FLAIR est bien plus performante que le scanner pour détecter des infarctus cérébraux silencieux, dont une grande majorité est petite et profonde (infarctus lacunaires). Diverses études ont montré qu'en IRM, de petits infarctus silencieux, des micro-saignements, et des lésions de la substance blanche ne sont pas rares dans la population générale [266, 267] et que leur prévalence augmente avec l'âge et l'hypertension. Ces lésions sont associées avec une augmentation du risque d'AVC, de déclin cognitif et de démence [267-269].

Sa disponibilité limitée et des considérations de coût ne permettent pas, actuellement, une généralisation de l'usage de l'IRM dans l'évaluation des hypertendus âgés. Néanmoins, en présence de troubles neurologiques, en particulier de pertes de mémoire chez un hypertendu, des infarctus cérébraux silencieux doivent être recherchés. Dans la mesure où les troubles cognitifs du sujet âgé sont, au moins en partie, liés à l'hypertension [270-272], des tests cognitifs adéquats doivent être réalisés chez les hypertendus âgés.

## 4. Preuves associées à la prise en charge thérapeutique de l'hypertension artérielle

### 4.1 Introduction

Les recommandations sur le traitement de l'hypertension artérielle sont ici précédées par quelques commentaires sur le niveau de preuve des bénéfices associés au traitement anti-hypertenseur ainsi que les bénéfices comparés des différentes classes de médicaments. Il y a un consensus sur le fait que les grands essais randomisés considérant comme critère principal de jugement des événements cardiovasculaires fatals et non fatals représentent le niveau de preuve actuellement le plus élevé. Néanmoins, il est aussi reconnu que ces essais randomisés avec comme critère de jugement des événements cliniques présentent aussi des limites [3, 273, 274].

Ces limites comprennent la nécessité de sélectionner des sujets âgés ou d'autres types de patients à risque élevé en vue d'une maximisation du nombre d'événements répertoriés, et donc d'augmenter la puissance des essais, ce qui signifie que l'hypertension artérielle non compliquée chez les sujets jeunes et à faible risque cardiovasculaire est rarement représentée, avec comme conséquence fâcheuse qu'il existe peu d'informations dispo-

nibles sur les bénéfices du traitement dans une large frange de la population hypertendue. De plus, les protocoles thérapeutiques au sein des essais sont souvent relativement différents des pratiques de soins, car les médicaments alloués par randomisation au début d'un essai sont poursuivis même en l'absence d'efficacité sur la pression artérielle, alors qu'en pratique les médecins, le plus souvent, stoppent les médicaments qui ne sont pas efficaces; ainsi, dans les essais mais non dans la pratique quotidienne, les bénéfices obtenus chez les patients répondant au traitement randomisé sont dilués par l'absence de bénéfice chez les non répondeurs.

La plus importante limite est probablement la durée nécessairement réduite d'un essai thérapeutique (dans la plupart des cas 4 à 5 ans), alors que l'augmentation de l'espérance de vie, et donc la durée prévisible du traitement chez les hypertendus d'âge moyen est de 20 ou 30 ans. Les bénéfices thérapeutiques sur le long terme, de même que les différences de bénéfice entre les différentes classes thérapeutiques, ont été récemment étudiés par la prolongation de l'observation

des patients à la fin des essais [275, 276]. Mais ceci ne peut être réalisé que de façon non contrôlée, ce qui limite la portée des résultats.

L'approche du bénéfice thérapeutique peut aussi être faite à l'aide de critères de jugement intermédiaires comme la survenue d'événements pathologiques infracliniques. Les preuves issues de telles études n'ont pas le même poids que celles basées sur des critères de jugement « durs » (infarctus du myocarde fatal ou non fatal, accident cérébrovasculaire, mortalité cardiovasculaire ou encore mortalité toutes causes). Néanmoins, certaines altérations infracliniques des organes cibles ont indiscutablement une forte valeur prédictive pour la survenue ultérieure d'événements fatals et non fatals, et des modifications sous traitement de la protéinurie ou de l'HVG sont prédictives de la réduction des critères de jugement « durs » (*Sections 3.6 et 4.5*). Ceci, et la simple considération que des événements ne surviennent pas sur un système cardiovasculaire sain, mais doivent toujours être précédés d'altérations dans la structure ou la fonction des organes, rendent cette approche valable, et l'information provenant des essais sur critères intermédiaires a donc été prise en considération.

De la même façon, pour évaluer le bénéfice du traitement sur une échelle de temps plus longue, l'incidence ou l'aggravation de maladies à impact pronostique défavorable comme le diabète, les désordres métaboliques ou l'insuffisance rénale terminale, peuvent être utilisées comme critères de jugement. L'insuffisance rénale terminale est associée à une augmentation importante du risque

cardiovasculaire [186, 277] et a été utilisée comme critère de jugement dans nombre d'essais thérapeutiques. La survenue de nouveaux cas de diabète est aussi utilisée comme critère intermédiaire de jugement et sa valeur prédictive est discutée en profondeur dans la *section 4.5.5*.

Enfin, chaque fois qu'elles semblaient utiles, les informations provenant des méta-analyses ont été regardées avec attention, mais les méta-analyses n'ont pas été considérées comme représentant nécessairement le niveau de preuve le plus élevé. En effet, bien que les méta-analyses aient une puissance statistique plus importante que les essais individuels, et puissent à ce titre procurer une bonne mesure de l'effet moyen des traitements, elles ont aussi des limites. Par définition, ce sont des analyses *post-hoc*, le choix des essais inclus dans les méta-analyses est souvent arbitraire, ces essais ne sont pas homogènes, et leurs différences ne sont pas toujours accessibles à des tests statistiques. Les données provenant des méta-analyses ont donc été analysées de façon critique, comme toutes les autres sources d'information.

#### **4.2 Essais thérapeutiques comparant des traitements actifs à un placebo**

Les essais contrôlés jugeant des bénéfices de la baisse tensionnelle ont été nombreux et leurs résultats ont été univoques [278-291]. Ils ont été inclus dans plusieurs méta-analyses avec parfois un nombre de sujets extrêmement important [10, 292-299].

**Les résultats peuvent être résumés de la façon suivante :**

- 1) Le traitement antihypertenseur se traduit par une réduction statistiquement significative de la morbidimortalité cardiovasculaire, avec un effet moins significatif sur la mortalité toutes causes ;
- 2) Ce bénéfice est aussi présent chez les patients âgés, y compris ceux avec hypertension systolique isolée ;
- 3) La réduction relative du risque cardiovasculaire est similaire chez les hommes et chez les femmes, et le traitement a un effet bénéfique chez les sujets blancs, les Asiatiques et dans les populations noires, ce qui suggère que ce bénéfice existe quel que soit le groupe ethnique ;
- 4) Par rapport aux différents événements cardiovasculaires, le traitement est associé à une réduction majeure du risque d'événements cérébrovasculaires fatals ou non fatals (environ 30-40 %) mais les événements coronaires sont réduits de façon moins importante (20 %).

Enfin, il apparaît que le traitement entraîne une réduction importante de la survenue des insuffisances cardiaques.

Les méta-analyses des essais contrôlés *versus* placebo ont aussi permis d'analyser séparément les effets des traitements initiés avec différents médicaments, néanmoins les comparaisons sont difficiles car la différence tensionnelle entre le groupe actif et le groupe placebo est variable entre les essais. Cependant, dans l'ensemble ils ont montré un effet bénéfique du traitement antihypertenseur sur la morbidimortalité cardiovasculaire ainsi que sur les événements de causes spécifiques quand le traitement

était débuté par un diurétique thiazidique ou un bêtabloquant. Des effets bénéfiques ont aussi été mis en évidence lorsque le traitement était initié par un antagoniste calcique ou un IEC [292, 293].

La démonstration des effets bénéfiques du traitement antihypertenseur a fait qu'il ne devenait plus éthique de réaliser des essais *versus* placebo dans l'hypertension artérielle. Pour cette raison, dans les essais plus récents, le traitement expérimental a été comparé au placebo dans des groupes de patients déjà traités par d'autres antihypertenseurs. Ce type d'essai a donné des informations supplémentaires sur l'effet de différents médicaments antihypertenseurs, et documenté l'idée d'un bénéfice très substantiel même lorsque le niveau tensionnel initial était bas, sous la barre définissant l'hypertension artérielle, et lorsque la baisse tensionnelle dans le groupe traitement actif était limitée.

**Dans l'essai HOPE**, chez des patients à risque cardiovasculaire élevé (le plus souvent en raison d'un antécédent d'infarctus du myocarde), et en sus d'une plurithérapie, l'administration de ramipril a entraîné une réduction modeste de la pression artérielle (environ 3 mmHg pour la pression artérielle systolique) et pourtant une réduction importante (- 22 %) de la survenue des événements cardiovasculaires en comparaison avec le groupe placebo [300].

**Dans l'étude FEVER**, l'antagoniste calcique felodipine a été comparé au placebo chez des patients hypertendus à risque cardiovasculaire modéré dont les chiffres de pression artérielle étaient inférieurs à 160/90 mmHg sous traitement [301]. Dans le groupe félodipine, il a

été noté des réductions tensionnelles modestes par rapport au groupe placebo (-3,5/-1,5 mmHg) mais l'incidence des événements cardiovasculaires a été réduite significativement de 28 %.

**Dans l'étude EUROPA [302]**, chez des patients avec cardiopathie ischémique (et donc traitement préalable), la réduction tensionnelle (-5/-2 mmHg) procurée par un IEC (périndopril) a été associée à des effets cardiovasculaires bénéfiques en comparaison avec le groupe placebo, indépendamment du niveau tensionnel initial.

**Dans l'étude ACTION**, réalisée chez des patients angineux, la réduction tensionnelle modeste obtenue par de la nifédipine à libération prolongée, en plus des autres médicaments, a aussi réduit la survenue des événements cardiovasculaires en comparaison avec le groupe placebo, mais seulement dans le sous-groupe des patients initialement hypertendus [303, 304]. Une réduction des événements cardiovasculaires a encore été observée dans l'**essai CAMELOT** chez des patients porteurs d'une insuffisance coronaire traitée, chez qui l'addition d'amlodipine a réduit la pression artérielle de quelques mmHg en comparaison avec le groupe placebo [305]. De façon surprenante, un autre essai chez des patients coronariens et avec des différences similaires de pression artérielle, chez qui un IEC a été comparé à un placebo, n'a pas montré de bénéfice [306].

Une approche similaire a été utilisée pour étudier des médicaments plus récents comme les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA2).

**Dans l'étude SCOPE [307]**, chez des patients hypertendus âgés de plus

de 70 ans, l'ARA2 candésartan, souvent administré en plus d'un diurétique, a réduit modestement la pression artérielle *versus* placebo (3,2/1,6 mmHg), avec une réduction concomitante significative des événements cérébrovasculaires non fatals.

**Dans les études RENAAL et IDNT**, chez des hypertendus avec un diabète de type 2 et une néphropathie, l'addition d'un ARA2, le losartan [308] ou l'irbésartan [309], en plus des thérapeutiques antihypertensives déjà reçues, a montré un ralentissement de la progression de la maladie rénale (critère de jugement principal) bien qu'il n'ait pas été retrouvé d'effet bénéfique sur la plupart des critères de jugement cardiovasculaires (critères de jugement secondaires). En fait la puissance de ces deux essais était trop limitée pour permettre cette évaluation. Lorsque ces deux études ont associé dans une méta-analyse, il a été montré une réduction de la morbidité cardiovasculaire dans le groupe ARA2 [310]. Il est donc légitime de conclure que la réduction tensionnelle par ARA2 est elle aussi bénéfique.

#### 4.3 Essais thérapeutiques comparant des réductions tensionnelles plus ou moins intenses

L'essentiel de l'information disponible provient de la plus large étude de ce type, l'**étude HOT [311]**, mais des informations additionnelles provenant de petits essais, le plus souvent chez des patients diabétiques, sont aussi disponibles. Les données de cinq essais sur environ 22 000 patients ont été incluses dans le **Blood Pressure Lowering Treat-**

ment **Trialists' (BPLTT) collaboration meta-analysis** [292, 296], les résultats montrant des bénéfices statistiquement significatifs pour une réduction plus intense de la pression artérielle, bénéfices concernant les accidents vasculaires cérébraux et les événements cardiovasculaires majeurs, particulièrement chez les diabétiques.

Une information complémentaire peut aussi provenir d'essais contrôlés récents *versus* placebo où les patients du groupe placebo recevaient fréquemment un traitement antihypertenseur moins intensif. Enfin, des preuves indirectes peuvent provenir **d'essais comme le HDFP** [312] qui a comparé différents traitements actifs d'intensité différente avec des pressions artérielles différentes dans les différents bras. De façon quasi-systématique, une pression artérielle plus basse était associée à un risque cérébrovasculaire moindre (*Section 4.4*).

#### 4.4 Essais thérapeutiques comparant différents traitements actifs

Après publication des **recommandations ESH/ESC 2003**, une grande méta-analyse d'essais comparant des traitements actifs [220, 222, 313-327] a été publiée par **le groupe BPLTT** [292]. Cette méta-analyse a constitué la base de la discussion qui suit. Nous avons aussi discuté les résultats d'essais plus récents qui n'ont pas été inclus dans la méta-analyse BPLTT, et examiné de manière critique certains problèmes inhérents à la plupart de ces essais, ainsi qu'aux différents types d'analyses qui en sont faites [328, 329].

En effet, si ces études ont fourni des

données importantes sur l'efficacité relative des différents antihypertenseurs, leur interprétation est souvent difficile en raison de l'impossibilité d'obtenir des pressions artérielles identiques sous traitement dans les différents groupes. Il est vrai que les différences sont le plus souvent peu importantes, mais l'on sait que même de petites différences de pression artérielle peuvent être associées à des différences importantes en matière de pronostic [273, 274], et l'ajustement statistique est un moyen très imparfait pour obvier cette déviation par rapport aux requis du protocole.

Les analyses par méta-régression prennent en considération les différences des effets tensionnels, étant bien entendu que l'homogénéité des essais inclus dans une méta-régression est encore plus médiocre que celle des méta-analyses classiques.

Enfin, les essais comparant différents médicaments comparent en réalité différentes associations initiées avec des médicaments différents, puisque la majorité des patients randomisés finissent l'essai avec une association d'antihypertenseurs incluant des médicaments répartis de façon équivalente entre les deux groupes de comparaison.

##### 4.4.1 Antagonistes calciques versus diurétiques thiazidiques et bêtabloquants

Une méta-analyse récente de neuf essais comparant des antagonistes calciques à des traitements conventionnels a regroupé les données de plus de 68 000 sujets [292]. Pour des réductions de pression artérielle similaires ou peu différentes entre groupes, l'*odds*

*ratio* de l'éventuel bénéfice des antagonistes calciques sur les médicaments conventionnels est proche de l'unité, et non statistiquement significatif, aussi bien pour la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire, tout événement cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde. Les antagonistes calciques procurent une protection légèrement supérieure en matière d'accident vasculaire cérébral mais une moindre prévention de l'insuffisance cardiaque. Les résultats sont similaires lorsque les patients diabétiques et non diabétiques sont analysés séparément [296].

**L'étude ASCOT a**, plus récemment, enrichi l'information sur l'efficacité comparée d'un traitement initié par un antagoniste calcique (amlodipine) ou un traitement conventionnel [330].

**L'étude INVEST**, non incluse dans la méta-analyse, a aussi montré une incidence égale d'événements cardiovasculaires chez des patients avec cardiopathie ischémique chez qui le traitement était débuté par un antagoniste calcique (vérapamil, souvent associé à un IEC) ou par un bêtabloquant (aténolol, souvent associé à un diurétique) [331]. Le traitement à base d'amlodipine s'est accompagné d'une baisse tensionnelle un peu plus importante, associée à une réduction statistiquement significative des accidents vasculaires cérébraux, de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité toutes causes.

De même que dans la plupart des essais, la majorité des patients d'ASCOT ont reçu une association médicamenteuse (antagoniste calcique avec IEC *versus* bêtabloquant avec diurétique thiazidique).

#### 4.4.2 IEC versus diurétiques thiazidiques et bêtabloquants

L'analyse du groupe BPLTT a inclus six essais avec un total de 4700 patients randomisés, comparant IEC à diurétiques et bêtabloquants [292]. Les *odds ratios* exprimant les bénéfices possibles des IEC en comparaison avec un traitement conventionnel sont très proches de l'unité et non statistiquement significatifs pour la mortalité totale, pour tout événement cardiovasculaire, pour la mortalité cardiovasculaire et pour la cardiopathie ischémique. Néanmoins, il existe une tendance (non significative) vers une infériorité des IEC en matière de prévention cérébrovasculaire et de prévention de l'insuffisance cardiaque congestive. Des différences non significatives pour tout événement cardiovasculaire et pour les événements cardiovasculaires de cause spécifique ont été rapportées dans la méta-analyse qui a examiné séparément les populations diabétique et non diabétique [296].

Il faut mentionner que les essais comparants IEC et diurétiques n'ont pas toujours donné des résultats homogènes. Dans la seconde étude australienne sur la pression artérielle [327], les patients hypertendus randomisés à un traitement par IEC avaient moins d'événements cardiovasculaires que ceux randomisés à un traitement par thiazidiques, bien que cette différence soit faible, seulement présente chez les hommes, et n'était statistiquement significative que si les événements récurrents étaient pris en considération. Dans l'étude ALLHAT [322], au

contraire, les patients hypertendus sous diurétique chlortalidone avaient une incidence similaire de cardiopathie ischémique (critère de jugement principal) en comparaison avec les patients randomisés IEC (lisinopril), mais la survenue d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaire cérébral était significativement plus faible dans le groupe de patients traités par diurétique (groupe dans lequel la réduction tensionnelle a été la plus importante).

#### 4.4.3 IEC versus antagonistes calciques

Les comparaisons de ces deux classes thérapeutiques réalisées dans la **méta-analyse du groupe BPLTT** sont fondées sur près de 26 000 patients inclus dans six études [292]. Les résultats montrent que les *odds ratios* exprimant les bénéfices relatifs des deux stratégies thérapeutiques sont proches de l'unité et non significatifs pour les événements coronaires, la mortalité cardiovasculaire, la mortalité totale, en plus des cardiopathies ischémiques. La protection vis-à-vis des accidents vasculaires cérébraux est plus importante pour les antagonistes calciques, alors que la protection contre l'insuffisance cardiaque est meilleure pour les IEC.

#### 4.4.4 ARA2 versus autres médicaments

Cinq essais ont comparé les ARA2 à d'autres agents antihypertenseurs. Les différences entre les comparateurs utilisés rendent les méta-analyses de ces études de réalisation difficile.

**Dans l'étude LIFE** [332], réalisée chez plus de 9 000 patients hypertendus avec une HVG électrocardiographique, la

pression artérielle moyenne a été réduite de manière identique dans les groupes dont le traitement était initié soit avec du losartan soit avec le bêtabloquant aténolol. Durant les cinq ans de suivi, il a été observé chez les patients traités par losartan une réduction significative de 13 % des événements cardiovasculaires majeurs (critère de jugement principal), sans différence concernant l'incidence de l'infarctus du myocarde mais avec une différence de 25 % de l'incidence des accidents vasculaires cérébraux.

Une réduction significative des accidents vasculaires cérébraux non mortels (bien que ne représentant pas le critère principal de jugement) a aussi été notée chez les patients âgés de **l'étude SCOPE** chez lesquels le candésartan a réduit la pression artérielle un peu plus que le placebo et que le traitement usuel [307].

**Dans l'étude MOSES** [333], réalisée chez près de 1 500 patients hypertendus ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, la comparaison a été faite entre un traitement initié par l'éprosartan ou par l'antagoniste calcique nitrendipine. Avec un suivi d'environ 2,5 ans, et pour une réduction similaire de pression artérielle, les événements cardiovasculaires ont été significativement plus rares chez les patients traités par éprosartan, mais seule la récurrence d'AVC chez un même patient était réduite par ce traitement.

**Dans l'étude JIKEY HEART** [334], réalisée chez plus de 3 000 Japonais hypertendus traités, à risque élevé en raison d'un antécédent de cardiopathie ischémique, d'insuffisance cardiaque, de diabète ou de multiples facteurs de risque cardiovasculaire, l'addition de

valsartan a réduit la pression artérielle de 139/81 à 132/78 mmHg. Pendant un suivi de 3 ans, cette baisse tensionnelle a été associée à une réduction importante de la survenue des événements cérébrovasculaires (40 %), comparativement au groupe qui avait bénéficié d'un traitement non ARA2 avec une moindre réduction des chiffres de pression artérielle.

Enfin, dans l'essai VALUE [335], réalisé chez plus de 15000 hypertendus à risque élevé, les patients ont été randomisés soit dans un groupe de traitement à base de valsartan, soit dans un groupe à base d'amlodipine. Pendant les cinq ans de suivi, les patients traités par amlodipine ont eu une réduction tensionnelle plus importante que les patients traités par valsartan. La survenue d'événements cardiaques et de décès (critère principal de jugement) n'a pas été statistiquement différente entre les deux groupes, mais il existait une réduction significative des infarctus du myocarde et une diminution non significative des accidents vasculaires cérébraux dans le groupe amlodipine. En revanche, le risque d'insuffisance cardiaque était, de façon non significative, en faveur du groupe valsartan. Les données poolées ont montré que le bénéfice des ARA2 pour la prévention de l'insuffisance cardiaque était particulièrement important chez les patients diabétiques, mais le nombre d'événements est faible [296].

Il a été récemment postulé que les ARA2 procureraient une moindre protection contre l'infarctus du myocarde que les autres agents antihypertenseurs [336]. Ceci n'a pas été confirmé par les méta-analyses récentes, qui ont montré que l'incidence des infarctus est simi-

laire à celle survenant avec les autres classes [337, 338]. Des comparaisons directes entre les effets bénéfiques des ARA2 et ceux des IEC dans l'hypertension artérielle manquent encore.

Une étude d'importance majeure est actuellement en cours chez des patients hypertendus à risque élevé et chez des patients normotendus, randomisés soit ramipril soit telmisartan (ONTARGET) [339]. Les essais randomisés comparatifs dans l'insuffisance cardiaque ou dans le post-infarctus avec dysfonction ventriculaire n'ont pas montré de différence entre ces deux traitements sur la survenue des accidents vasculaires cérébraux, des événements coronaires majeurs et de l'insuffisance cardiaque [340-342].

Une analyse récente par méta-régression réalisée par le groupe BPLTT indique que les ARA2 ont le même effet bénéfique dépendant de la baisse de pression artérielle sur les événements coronaires que les IEC, mais que ces derniers pourraient avoir en plus à leur actif un effet bénéfique indépendant de la baisse de pression artérielle [329].

#### 4.4.5 Essais avec bêtabloquants

Le bénéfice des bêtabloquants comparativement à celui d'autres agents antihypertenseurs a été récemment mis en question sur la base des résultats de deux grands essais randomisés, l'étude LIFE [332] et l'étude ASCOT [330]. Ces deux études ayant montré la supériorité d'un traitement à base d'ARA2 ou d'antagonistes calciques sur un traitement initié par un bêtabloquant, à la fois sur les accidents cérébrovasculaires (LIFE) et sur les accidents cérébrovasculaires et la mortalité (ASCOT). Ces deux grands

essais ont fortement influencé la méta-analyse [343] qui a conclu qu'un traitement initié par un bêtabloquant était inférieur aux autres dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux, mais pas dans la prévention de l'infarctus du myocarde ni dans la réduction de la mortalité. Sur la base d'une méta-analyse similaire, le **National Institute for Health and Clinical Excellence** (NICE) au Royaume-Uni conseille l'utilisation des bêtabloquants seulement en quatrième ligne dans les stratégies antihypertensives [344].

Ces conclusions doivent être considérées avec précautions et esprit critique. Les études LIFE et ASCOT étaient toutes deux caractérisées par un *design* impliquant une utilisation précoce des associations thérapeutiques, et donc l'immense majorité des patients randomisés bêtabloquant ont reçu finalement une combinaison bêtabloquant-thiazidique. Une combinaison similaire était souvent prescrite dans le groupe chlortalidone de l'essai ALLHAT [322] qui n'a pas retrouvé d'infériorité de cette association, même en matière de prévention cérébrovasculaire. De même, dans l'étude INVEST [331], une stratégie thérapeutique fondée sur l'administration initiale d'un bêtabloquant suivie de l'addition, chez la majorité des patients, d'un diurétique thiazidique, était associée à une incidence de tout événement cardiovasculaire et des événements cardiovasculaires spécifiques identiques au groupe de patients où le traitement était initié par un antagoniste calcique, le vérapamil, suivi de l'addition d'un IEC, le trandolapril.

Enfin, une récente méta-analyse montre que comparativement au placebo, un traitement à base de bêtabloquant réduit significativement le risque cérébrovasculaire [297]. Ceci suggère qu'au moins une part de l'infériorité de l'association bêtabloquant-thiazidique rapportée dans ASCOT pourrait être due à une moindre réduction tensionnelle [330], particulièrement de la pression artérielle centrale [166] observée dans cet essai avec cette association pharmacologique.

Les associations bêtabloquant-thiazidique ont, quoi qu'il en soit, toujours été associées à des modifications métaboliques et à la survenue de nouveaux diabètes (*Section 4.5.5.*) et pourraient avoir des contre-indications spécifiques chez des patients prédisposés au diabète. En tout cas, les méta-analyses des essais ayant utilisé des bêtabloquants en début de traitement [297, 343] illustrent bien les difficultés de l'analyse des effets bénéfiques ou délétères de chacun des médicaments lorsqu'on utilise une association médicamenteuse, comme c'est le cas le plus souvent dans les essais récents.

#### 4.4.6 Conclusions

Les essais randomisés comparatifs ont montré que, pour des réductions tensionnelles similaires, les différences dans l'incidence de survenue d'événements cardiovasculaires mortels ou non entre les différentes classes médicamenteuses sont mineures, renforçant ainsi la conclusion que leurs effets bénéfiques dépendent en grande partie de la réduction tensionnelle *per se*.

Puisque dans nombre d'essais comparatifs la pression artérielle n'a pas été réduite de façon équivalente dans

les deux groupes de traitement actif, il a été fait appel aux analyses par méta-régression dans lesquelles les différences entre les pressions artérielles obtenues sont prises en considération. Malgré quelques limites de cette approche, ainsi qu'il en a été fait état précédemment, toutes les analyses récentes par méta-régression [292, 328, 329] soulignent le rôle important de la réduction tensionnelle pour la survenue de tous les événements cardiovasculaires spécifiques, à l'exception de l'insuffisance cardiaque : pour chaque réduction de 10 mmHg de la pression artérielle systolique, quel que soit le médicament utilisé, les accidents vasculaires cérébraux et les événements coronaires sont réduits de façon importante [328, 329].

Ces analyses par méta-régression suggèrent aussi que quelques agents antihypertenseurs pourraient avoir des effets bénéfiques sur certains événements cardiovasculaires spécifiques, indépendants de la baisse de pression artérielle (réduction de la survenue d'événements sans différence de pression artérielle). Ce pourrait être le cas pour les antagonistes calciques sur la survenue des événements cérébrovasculaires et pour les IEC sur la survenue des événements coronaires. Cet effet, quoi qu'il en soit, est de toute façon plus faible (5-10 %) que l'effet protecteur dominant exercé par la baisse tensionnelle.

Sur un autre plan, les essais analysés individuellement et leur méta-analyse [292, 296] concordent généralement sur une moindre prévention par les antagonistes calciques de la survenue d'une insuffisance cardiaque en

comparaison avec les diurétiques/bêta-bloquants, IEC et ARA2, indépendamment de possibles différences de pression artérielle entre les traitements.

Il a aussi été noté que le premier épisode d'insuffisance cardiaque est souvent de diagnostic difficile et, avec des antagonistes calciques, le diagnostic peut être biaisé par la survenue d'œdèmes des chevilles en rapport avec une vasodilatation. Par ailleurs, les diurétiques pourraient ne pas prévenir l'apparition d'une première insuffisance cardiaque mais seulement masquer ses symptômes [3, 345, 346]. Ceci a conduit dans **des essais récents comme VALUE** [335] à ne considérer comme critères de jugement que les événements ayant entraîné une hospitalisation, apportant une preuve plus convaincante de l'effet protecteur limité des antagonistes calciques en comparaison avec les ARA2 dans la survenue de ce type d'événements. Il semble raisonnable de supposer qu'en matière de prévention de l'insuffisance cardiaque, des effets humoraux, influencés différemment par les différentes classes antihypertensives, pourraient jouer un rôle tout à fait direct et central.

Néanmoins, la réduction tensionnelle reste probablement d'une importance majeure puisque chez les patients hypertendus **de l'étude ACTION**, une réduction tensionnelle de 14,6/7,6 mmHg dans le groupe randomisé nifédipine à libération prolongée était associée à une réduction de 38 % de la survenue d'insuffisances cardiaques hospitalisées en comparaison avec le placebo [304].

#### 4.5 Essais randomisés fondés sur des critères intermédiaires de jugement

La possibilité de différences cliniquement significatives entre différentes classes d'antihypertenseurs ne devrait pas être explorée sur les seuls critères de jugement cliniques. Les altérations infra-cliniques des organes surviennent en effet beaucoup plus précocement que les événements cliniques dans le continuum des maladies cardiovasculaires, et pourraient être plus susceptibles à des actions différentielles spécifiques de différents médicaments antihypertenseurs [274]. Pour cette raison, les essais randomisés s'intéressant aux altérations infra-cliniques comme critère de jugement sont également discutés ici.

##### 4.5.1 Critères cardiaques

Nombre d'études ont testé les effets de divers antihypertenseurs sur l'hypertrophie ventriculaire gauche associée à l'hypertension artérielle, le plus souvent évaluée par échocardiographie, mais peu d'entre elles ont suivi des critères suffisamment stricts pour permettre des conclusions valides.

**Comme les études chez les hypertendus avec hypertrophie ventriculaire gauche ne peuvent pas être contrôlées *versus* placebo, mais doivent comparer deux traitements actifs :**

- 1) il faut inclure un grand nombre de patients pour avoir une puissance suffisante de détection des différences intertraitements qui sont probablement faibles,
- 2) la durée du traitement ne peut être inférieure à 9-12 mois,

3) la pression artérielle doit être réduite de façon équivalente par les deux traitements, et

4) des précautions doivent être prises afin d'éviter une régression vers la moyenne et des biais de lecture si les mesures ne sont pas faites en aveugle [347, 348]. En raison des limites de beaucoup d'études, les méta-analyses ne peuvent fournir des preuves indiscutables d'un avantage d'une classe particulière [349].

Une information plus pertinente est fournie par de nombreuses études au design correct. Trois de ces études [350-352] ont montré une régression équivalente avec un IEC (lisinopril, énalapril et fosinopril, respectivement) et des antagonistes calciques (amlodipine, nifédipine et amlodipine, respectivement), une étude [347] a montré une régression équivalente avec un ARA2 (candésartan) et un IEC (énalapril), et une autre [353] a montré une régression équivalente de la masse ventriculaire gauche avec un antagoniste calcique (lacidipine) et un bêtabloquant (aténolol).

De nombreuses études [354-356] ont montré une régression plus importante avec plusieurs ARA2 (valsartan, irbésartan, losartan, respectivement) qu'avec un bêtabloquant (aténolol dans toutes les études), et cette conclusion a été renforcée par **la sous-étude échocardiographique de LIFE** (incluant 960 patients) confirmant une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche plus grande avec le losartan qu'avec l'aténolol [357].

Deux autres études importantes ont comparé une association fixe IEC/diuré-

tique (périndopril-indapamide) avec le bêtabloquant aténolol ou avec l'IEC énalapril. Mais la plus forte régression de la masse ventriculaire gauche avec l'association était associée à une baisse plus importante de la pression artérielle [358, 359], et significativement corrélée à une plus forte diminution de la pression artérielle centrale [360].

Une information supplémentaire est fournie par deux études utilisant l'imagerie par résonance magnétique pour évaluer la masse ventriculaire gauche.

Dans une étude relativement importante [361], l'antagoniste des récepteurs de l'aldostérone, éplérénone, et l'IEC énalapril ont été trouvés également efficaces, et leur association plus efficace que chacun des deux agents (mais avec une baisse tensionnelle plus importante).

Une étude plus modeste a comparé l'ARA2 telmisartan avec le bêtabloquant (mais avec des propriétés alphabloquantes) carvedilol, rapportant un effet significativement plus important du telmisartan pour une réduction tensionnelle similaire sur 24 heures [362].

**En conclusion**, l'information provenant d'essais méthodologiquement satisfaisants montre que la réduction tensionnelle, quel que soit l'agent ou l'association d'antihypertenseurs utilisés, est accompagnée d'une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche. Celle-ci est du même ordre avec des IEC, des ARA2, des antagonistes calciques et probablement des antagonistes des récepteurs à l'aldostérone. Au moins les ARA2 sont supérieurs aux bêtabloquants. Concernant les diurétiques, la seule étude suffisamment puissante [363] montre une efficacité significative

de l'indapamide, et même une supériorité de l'indapamide sur un IEC, l'énalapril. Comme cette étude est la seule dans laquelle un IEC n'a pas montré de réduction de la masse ventriculaire gauche, il est impossible de conclure sur l'efficacité comparée des diurétiques et des IEC sur la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche.

Des études récentes ont fourni de plus amples informations cliniques potentiellement utiles: deux essais à long terme [353, 357] ont montré que la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche était maintenue sur le temps (mais atteint son maximum en 2-3 ans). **Une étude à grand effectif comme LIFE** a pu mettre en évidence qu'une réduction pharmacologique de la masse ventriculaire gauche était significativement et indépendamment associée à une réduction des événements cardiovasculaires majeurs, accidents vasculaires cérébraux, mortalité cardiovasculaire et mortalité toutes causes [57], confortant ainsi les résultats d'autres études d'observation [61, 364, 365].

L'intérêt porté à la composante fibreuse de l'hypertrophie ventriculaire gauche a été renforcé par la possibilité d'une évaluation non invasive: deux essais contrôlés récents sur la régression de l'HVG [347, 356] ont été réanalysés avec la technique d'échoréflexivité, et ont montré que l'ARA2 losartan était significativement plus efficace que le bêtabloquant aténolol [219] pour réduire l'index d'échoréflexivité de fibrose myocardique [217, 366]. Un autre ARA2, le candésartan, a montré sur le même index une efficacité équiva-

lente à celle d'un IEC, l'énalapril [367]. Des études des index biochimiques de fibrose, par exemple les propeptides de procollagène type I et type III, ont montré une tendance à la diminution du contenu en collagène chez des patients recevant du losartan mais pas chez ceux recevant de l'aténolol dans une étude [219], mais pas dans une autre [368]. Dans deux études comparatives, les peptides natriurétiques ont décréu avec le losartan et augmenté avec l'aténolol [356, 369], suggérant des effets opposés sur la compliance ventriculaire gauche.

Plusieurs éléments en faveur d'effets différents de divers antihypertenseurs sur l'hypertrophie ventriculaire gauche sont apportés par des études non pas échocardiographiques mais électrocardiographiques. **Dans l'étude LIFE**, le losartan a été significativement plus efficace que l'aténolol sur la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche électrocardiographique [370], en parallèle de ce qui a été montré dans la sous-étude par échocardiographie [357]. Une moindre HVG électrocardiographique sous traitement était significativement associée à une morbi-mortalité cardiovasculaire plus basse [195]. Dans deux études de moindre taille, un autre ARA2, l'irbésartan, s'est avéré supérieur à l'aténolol [371], et l'IEC énalapril supérieur à l'antagoniste calcique nisoldipine sur les indices électrocardiographiques d'hypertrophie ventriculaire gauche [372].

Il existe beaucoup moins de données sur les effets comparés de différents traitements antihypertenseurs sur les anomalies diastoliques, fréquentes chez les hypertendus mais pas toujours en rap-

port avec l'hypertrophie ventriculaire gauche [210]. Deux études ont montré une plus grande réduction de la masse ventriculaire gauche avec des ARA2 (losartan, irbésartan) qu'avec l'aténolol; ces études n'ont pas montré de différence sur différents index échocardiographiques de fonction diastolique [356, 373], mais aucune de ces études n'avait spécifié dans ses critères d'inclusion la présence de telles anomalies. De larges essais avec comme critère principal de jugement la dysfonction ventriculaire gauche diastolique sont actuellement en cours.

L'attention a récemment été concentrée sur la taille échographique de l'oreillette gauche comme corrélat fréquent de l'hypertrophie ventriculaire gauche [374] et comme prédicteur des événements cardiovasculaires [375]. Les preuves s'accumulent de ce que les agents antihypertenseurs peuvent avoir des effets différents sur le développement d'une fibrillation auriculaire [376].

Deux larges essais dans l'hypertension artérielle [377, 378] ont montré que les ARA2 losartan et valsartan étaient associés à une moindre incidence de fibrillation auriculaire *de novo* que le bêtabloquant aténolol ou que l'antagoniste calcique amlodipine. Une moindre incidence de fibrillation auriculaire a aussi été observée dans trois essais portant sur l'insuffisance cardiaque, comparant l'IEC énalapril [379] ou les ARA2 candésartan [380] et valsartan [381] au placebo comme traitement complémentaire.

**Dans l'étude LIFE**, une incidence moindre de fibrillation atriale était corrélée avec la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche [382].

De plus petites études ont mis en évidence les effets des ARA2 sur la récurrence de fibrillation auriculaire chez des patients avec des épisodes antérieurs d'arythmie. Elles ont rapporté des effets favorables soit de l'irbésartan *versus* placebo [383], soit du losartan *versus* amlodipine [384], associés dans les deux cas à l'amiodarone.

Enfin, le niveau de preuve est élevé concernant les effets bénéfiques des ARA2 comparés aux bêtabloquants, antagonistes calciques ou au placebo sur la réduction du risque de fibrillation auriculaire *de novo*; le niveau de preuves est moins élevé concernant la récurrence des accès de fibrillation auriculaire. Aucune donnée comparative n'est disponible entre les ARA2 et les IEC. Dans ce domaine, les essais thérapeutiques en cours seront probablement plus informatifs [385].

#### 4.5.2 Paroi artérielle et athérosclérose

Les méta-analyses des études randomisées de l'épaisseur intima-media carotidienne [386] sont difficiles car il existe d'importantes différences entre ces études : nombre d'entre elles sont de puissance statistique insuffisante pour mettre en évidence de faibles différences entre des mesures délicates, d'autres n'ont pas utilisé de contrôle interne pouvant exclure des biais de lecture ou une régression vers la moyenne. Et finalement, celles n'ayant utilisé que la carotide commune comme critère de jugement (index d'hypertrophie vasculaire) peuvent difficilement être analysées en même temps que celles ayant utilisé un critère composite incluant des

mesures réalisées à la bifurcation et/ou au niveau de la carotide interne (index plus reconnu d'athérosclérose).

Concernant la carotide commune, trois études de traitement actif *versus* placebo n'ont pas montré une plus grande efficacité d'un IEC [387, 388] ou d'un bêtabloquant [389]. La comparaison de différentes stratégies antihypertensives n'a pas montré de différence entre un IEC et un diurétique thiazidique [390], mais a trouvé un effet plus important de divers antagonistes calciques *versus* respectivement, un thiazidique [391], un bêtabloquant [220, 221] et un IEC [392].

En fin de compte, les données actuelles suggèrent que les antagonistes calciques pourraient avoir un meilleur effet sur l'épaississement de la carotide lié à l'hypertension artérielle (présumé hypertrophie) en comparaison avec d'autres antihypertenseurs.

Si l'on considère maintenant le critère de jugement composite d'épaisseur intima-media carotidienne, mesurée au niveau de la bifurcation et/ou au niveau de la carotide interne (index probable d'athérosclérose), les études contrôlées *versus* placebo ont montré une plus grande efficacité des traitements par un antagoniste calcique [393], un IEC [394] et un bêtabloquant [389], reflétant possiblement un effet anti-athérosclérotique de la réduction de la pression artérielle.

La comparaison de différentes stratégies antihypertensives produisant le même effet antihypertenseur a aussi montré régulièrement un meilleur effet des antagonistes calciques que respectivement l'hydrochlorothiazide

[395], la chlorthalidone [222] et l'aténolol [220, 221], mais une étude récente a aussi montré un effet d'un IEC supérieur à un diurétique thiazidique [390]. L'étude ELSA [220, 221] a montré que la moindre progression de l'épaisseur de la carotide (mesurée à la bifurcation ou au niveau de la carotide interne) avec la lacidipine en comparaison à l'aténolol, était corrélée à une moindre progression et une meilleure régression du nombre de plaques. Au demeurant, la composition de la paroi carotidienne mesurée par écho réflectivité [396] n'a pas montré de différence significative entre la lacidipine et l'aténolol [397]. En conclusion, le niveau de preuves apparaît suffisant pour conclure que la progression de l'athérosclérose carotidienne peut être retardée par la seule réduction de la pression artérielle, mais que les antagonistes calciques ont une meilleure efficacité que les diurétiques et les bêtabloquants, et que les IEC sont supérieurs aux diurétiques.

Alors que la vitesse de l'onde de pouls est reconnue comme une bonne méthode d'évaluation de la distensibilité des gros troncs artériels, très peu d'études méthodologiquement satisfaisantes se sont penchées sur les effets des traitements ou des différentes stratégies antihypertensives sur ce paramètre vasculaire. Ces études ont généralement été de petit effectif, non comparatives ou non randomisées, et il est difficile de conclure si la décroissance rapportée de la vitesse de l'onde pulsatile (donc de la rigidité) était due à la baisse tensionnelle, à des propriétés spécifiques des médicaments utilisés,

ou à une régression vers la moyenne.

De nombreuses petites études contrôlées *versus* placebo, le plus souvent à court terme (souvent quelques semaines), suggèrent que certains antihypertenseurs pourraient influencer favorablement sur la vitesse de l'onde de pouls [398], mais la décroissance observée pourrait aussi bien être due à la seule baisse tensionnelle. Cette conclusion est renforcée par une étude récente de diminution tensionnelle plus ou moins intense, dans laquelle une réduction significative de la vitesse de l'onde de pouls n'était retrouvée que dans le groupe traité de la façon la plus intensive [399].

La question de savoir si différents antihypertenseurs peuvent entraîner des effets différents n'est toujours pas claire ; quatre études comparatives récentes ont donné des résultats discordants [400-403], probablement en rapport avec le manque de puissance de chacune.

#### 4.5.3 Cerveau et fonction cognitive

Un nombre limité d'essais randomisés de traitement antihypertenseur a utilisé comme critère de jugement les lésions cérébrales et la dysfonction cognitive. Une petite **sous-étude de PROGRESS** a exploré l'effet de la réduction tensionnelle sur la progression des lésions de la substance blanche (mesurée par résonance magnétique nucléaire) et a montré une réduction significative du volume moyen de nouvelles lésions dans le groupe où l'association péridopril-indapamide a réduit la pression artérielle de 11/4 mmHg de plus que le placebo [405].

Les essais ayant utilisé l'évaluation des fonctions cognitives comme critères de jugement ont été l'objet d'une récente méta-analyse [406]. Les trois études qui ont utilisé le **Mini Mental Test** [283, 407, 408], portant sur 13 143 sujets, ont retrouvé une amélioration faible mais statistiquement significative pour une différence de pression artérielle (*versus* placebo) de  $-4,8/-2,6$  mmHg. Les cinq études, portant sur 717 sujets, qui ont évalué l'effet de la réduction tensionnelle sur les tests de mémoire logique [409-413] ont montré qu'une baisse (*versus* placebo) de pression artérielle de  $3,2/1,5$  mmHg était associée à une performance significativement meilleure, à la fois sur la mémoire immédiate et la mémoire retardée.

D'un autre côté, les quatre études randomisées (2 396 individus) [409-412, 414] ayant analysé les processus de perception et les possibilités séquentielles ont montré qu'une réduction de pression artérielle de  $17,1/7,0$  mmHg était associée à une altération, faible mais statistiquement significative, de ce test.

Il apparaît donc que la baisse tensionnelle pourrait améliorer les performances sur les tests de dépistage de la démence et les troubles de la mémoire, plaidant en faveur d'un effet bénéfique des antihypertenseurs sur la morbidité cérébrovasculaire.

Au contraire, les processus de perception ou de performances et les capacités d'apprentissage pourraient ne pas bénéficier d'une baisse de la pression artérielle, suggérant que différentes fonctions cognitives peuvent être influencées diversement.

Il faut, cependant, insister sur le fait

que les essais ne retrouvant pas d'amélioration dans les tests de perception et d'apprentissage étaient associés à une plus forte réduction de la pression artérielle, et donc un effet de type courbe en J ne peut être exclu [406].

Enfin, de nombreux essais testant les fonctions cognitives ont comparé des traitements actifs *versus* placebo, et peu nombreux sont ceux ayant comparé différents traitements anti-hypertenseurs.

Il n'y a donc pas de preuve formelle que certains agents antihypertenseurs puissent être plus bénéfiques que d'autres pour préserver ou améliorer les fonctions cognitives. Il faut mentionner que la seule étude contrôlée *versus* placebo à avoir rapporté une réduction significative de la survenue d'une démence a utilisé un antagoniste calcique, la nitrendipine, comme agent actif [275, 407].

#### 4.5.4 Fonction rénale et maladies rénales

De très nombreuses études randomisées ont testé les effets de traitements antihypertenseurs sur de nombreux critères de jugement rénaux tels la microalbuminurie, la protéinurie, le taux de filtration glomérulaire et la survenue d'une insuffisance rénale terminale, dans diverses conditions comme le diabète, la néphropathie diabétique, les néphropathies non diabétiques, ou simplement l'hypertension artérielle. La diversité des situations cliniques, des critères de jugement utilisés ainsi que de la taille et de la puissance statistique des études, ne constitue pas un terrain idéal pour la réalisation de méta-ana-

lyses, comme il en a été fait état dans la vive controverse qui a suivi récemment la publication d'une méta-analyse [415-417]. Il est probable que la meilleure approche est celle d'une synthèse critique et sélective des données disponibles [418,419].

Une question majeure est de savoir si, en présence d'une maladie rénale, la fonction rénale est mieux préservée par une cible tensionnelle plus basse que dans l'hypertension artérielle non compliquée, par exemple inférieure à 130/80 mmHg plutôt que 140/90 mmHg. Même si une telle cible est préconisée par toutes les recommandations actuelles [3, 30, 420], il faut reconnaître que les preuves issues d'essais randomisés ayant testé une réduction tensionnelle plus ou moins intensive sont minces.

Ces preuves proviennent surtout du suivi à long terme **de l'essai MDRD** [421], chez des patients présentant pour la plupart une néphropathie non diabétique. Cette étude a montré une réduction significative de la survenue d'une insuffisance rénale terminale chez les patients randomisés pour une réduction de la pression artérielle moyenne au-dessous de 92 mmHg (120/80 mmHg) plutôt qu'au-dessous de 107 mmHg (140/90 mmHg).

Néanmoins, dans d'autres essais la randomisation à une cible basse n'a pas été accompagnée d'une meilleure préservation de la fonction rénale chez des patients porteurs d'une néphropathie non diabétique [318] ou diabétique [422], en comparaison avec les sujets randomisés sur un objectif tensionnel moins exigeant. Dans un essai ayant inclus des sujets diabétiques normo-

tendus, la réduction tensionnelle au-dessous de 120/80 mmHg par du valsartan n'a pas plus influencé la clairance de la créatinine que des pressions artérielles un peu au-dessus de 120/80 mmHg. En revanche, la protéinurie a été favorablement influencée par un traitement anti-hypertenseur plus agressif [423]. Dans un autre essai sur la néphropathie non diabétique, une réduction tensionnelle plus intense par l'addition d'un antagoniste calcique à un IEC [424] n'a pas mieux réduit l'incidence d'une insuffisance rénale terminale ou la protéinurie.

Néanmoins, les résultats positifs de l'étude **MDRD** sont renforcés par l'analyse, certes rétrospective et observationnelle, **de l'essai IDNT** [425] et de 11 essais chez des patients avec néphropathie non diabétique, montrant que la réduction de la pression artérielle systolique à moins de 120 mmHg pourrait être bénéfique [426].

**Finalement**, la question de la cible tensionnelle pour préserver la fonction rénale des diabétiques pourrait être secondaire, au regard des preuves très solides du bénéfice de la réduction intensive de la pression artérielle chez ces mêmes patients, plus bas même que 130/80 mmHg, dès lors que ce sont les événements cardiovasculaires qui sont pris en compte [311, 422, 427-429].

Les propriétés néphroprotectrices des agents antihypertenseurs, principalement les IEC ou les ARA2, ont été testées dans de nombreux essais randomisés. Plusieurs études contrôlées *versus* placebo ont montré que les ARA2, les IEC, ou une association à faibles doses IEC-diurétique retardaient la survenue d'une insuffisance



D'autres études ont aussi montré une meilleure action antiprotéinurique de l'association, mais avec une plus forte réduction de la pression artérielle [447, 448]; en fait, lorsque l'IEC est titré en vue d'obtenir la même réduction tensionnelle que l'association (IEC + ARA2), aucune différence dans l'effet antiprotéinurique n'est plus observée [449].

Les études disponibles ont été incluses dans une méta-analyse [450], qui a confirmé la plus forte action antiprotéinurique de l'association, mais avec une plus forte réduction tensionnelle. D'un autre côté, deux petites études suggèrent que de très fortes doses d'ARA2 pourraient être associées à un meilleur effet antiprotéinurique qu'une dose standard, sans effet antihypertenseur supplémentaire [451, 452]. Ces études méritent d'être confirmées à plus large échelle.

#### 4.5.5 Survenue de nouveaux diabètes

Le diabète et l'hypertension sont fréquemment associés [453] et cette combinaison est connue pour avoir des conséquences néfastes [454]. Le fait que certains agents antihypertenseurs peuvent avoir des effets métaboliques délétères a poussé les investigateurs (souvent *a posteriori*) à s'intéresser à la survenue de nouveaux diabètes dans les essais d'antihypertenseurs [455]. La plupart de ces travaux ont montré une incidence de diabète significativement plus importante chez les patients traités par diurétiques et/ou bêtabloquants en comparaison avec les IEC [313, 322, 327, 456], les ARA2 [307, 332, 457] ou les antagonistes calciques [315, 321, 322, 331].

Récemment, les ARA2 [335] et les IEC [322] ont été trouvés associés à moins de nouveaux diabètes que les antagonistes calciques. Il est difficile de conclure si les médicaments qui interfèrent avec le système rénine-angiotensine exercent une réelle action antidiabétogène ou si, ils sont simplement dépourvus de l'action diabétogène des bêtabloquants, des diurétiques et, à un moindre degré, des antagonistes calciques [455, 458].

Le seul essai contrôlé *versus* placebo qui a rapporté les nouveaux cas de diabète, l'**étude SHEP**, a montré une plus forte incidence de diabète chez les patients traités (par un diurétique et souvent un bêtabloquant) [459].

Des observations similaires ont été faites dans l'**étude MRC** chez les sujets âgés [288], d'après une récente méta-analyse [460] qui rapporte moins de nouveaux diabètes dans le groupe placebo que dans le groupe diurétique ou dans le groupe bêtabloquant.

Les autres essais contrôlés *versus* placebo, dans d'autres situations que l'hypertension artérielle (risque cardiovasculaire élevé, insuffisance cardiaque) ont aussi montré une incidence moindre des nouveaux diabètes chez les patients traités par IEC [306, 461, 462] ou ARA2 [463] que chez les patients traités par placebo, mais dans tous ces essais le placebo (ainsi que les traitements actifs) était donné en sus de multiples autres drogues parmi lesquelles des diurétiques et des bêtabloquants, qui pouvaient de plus varier de façon inconnue pendant l'étude.

Les mêmes facteurs confondants rendent difficile l'interprétation du résultat négatif récemment publié **de l'étude**

**DREAM** [464]; dans cet essai, la prescription de ramipril à des sujets porteurs d'une intolérance au glucose n'a pas été associée à une plus faible incidence de diabète que l'administration d'un placebo. Néanmoins, près de la moitié des sujets de l'étude **DREAM** étaient porteurs d'une hypertension artérielle et un tiers porteurs d'une dyslipidémie, et nombre d'entre eux recevaient différents antihypertenseurs et hypocholestérolémiants.

Une récente méta-analyse en réseau de 22 essais avec plus de 160 000 sujets [460] a calculé que l'association d'un agent antihypertenseur avec le risque de nouveau diabète est la plus faible chez les patients traités par **ARA2** et **IEC**, suivis par ceux traités par antagonistes calciques, suivis par ceux sous placebo et enfin, en dernier, ceux traités par bêtabloquants et diurétiques.

Il a été suggéré que les nouveaux diabètes induits par les thérapeutiques pourraient ne pas avoir le même effet pronostic délétère que le diabète survenant « spontanément ». Cette assertion est fondée sur l'observation que dans les essais contrôlés les patients développant un nouveau diabète n'ont pas eu plus d'événements que les patients ne développant pas de nouveau diabète [322].

Néanmoins, il est connu que les complications cardiovasculaires surviennent plus de dix ans après le diagnostic de diabète, délai bien plus long

que le suivi moyen des essais contrôlés [465]. Des études observationnelles sur le long terme (16/30 ans) ont montré une incidence significativement plus élevée de complications cardiovasculaires chez des patients qui ont développé un diabète sous traitement antihypertenseur, surtout avec des diurétiques et/ou des bêtabloquants [466-470].

Une exception notable est le suivi à 14 ans de l'étude **SHEP** [459] où la survenue de nouveaux diabètes chez des patients traités (chlorthalidone plus, éventuellement, aténolol) n'a pas été associée à une augmentation de la mortalité. Une limite des études de suivi à long terme citées plus haut est que les complications microvasculaires, c'est-à-dire les complications fortement associées à l'hyperglycémie, n'étaient pas prises en considération. De plus, ces études ne peuvent être réalisées dans des conditions contrôlées, et les facteurs confondants peuvent être fréquents.

Enfin, l'idée que les diabètes induits par le traitement et les diabètes « spontanés » pourraient être différents sur le plan du pronostic sera sans doute impossible à confirmer ou infirmer. En l'absence de preuve plus convaincante, l'augmentation de l'incidence du diabète avec certains antihypertenseurs pose des questions qu'il serait bien imprudent de ne pas prendre en considération.

## 5. Approche thérapeutique

### 5.1 Quand débiter un traitement antihypertenseur ?

La décision de débiter un traitement antihypertenseur doit être fondée sur deux critères, à savoir :

- 1) le niveau de la pression systolique et de la pression diastolique telles que classifiées dans le *tableau 1*, et
- 2) le niveau du risque cardiovasculaire total. Ceci est illustré dans la *figure 2*.

Tous les patients chez qui des mesures répétées de la pression artérielle ont mis en évidence une hypertension de grade 2 ou 3 sont candidats à un traitement antihypertenseur puisque, comme détaillé dans les **recommandations 2003 ESH/ESC** [3], de nombreux essais *versus* placebo ont montré sans ambiguïté que chez ces patients, la réduction tensionnelle abaisse l'incidence des événements cardiovasculaires morbides et fatals, indépendamment du niveau de leur risque cardiovasculaire total (qu'il soit modéré, élevé ou très élevé) [10, 23, 292, 471]. La preuve du bénéfice de traiter les hypertendus de grade 1 est moins étayée puisqu'il n'y a pas eu d'essais spécifiques sur cette question.

Néanmoins, les résultats récents de l'**étude FEVER**, montrant un meilleur effet protecteur d'une baisse tensionnelle au-dessous de 140 mmHg de systolique plutôt qu'un peu au-dessus de cette valeur, même chez des patients à risque modéré [301], incite à recommander d'envisager une thérapeutique antihypertensive dès lors que la pression systolique  $\geq 140$  mmHg.

Chez tous les patients de grade 1 à 3, des conseils de modifications du style de vie doivent être donnés dès que l'hypertension artérielle est diagnostiquée ou suspectée, tandis que le délai de mise en route d'un traitement pharmacologique dépend du niveau du risque cardiovasculaire total.

Chez les hypertendus à haut risque de l'**étude VALUE**, le bras de traitement dans lequel le contrôle tensionnel était plus tardif a été affecté par de plus nombreux événements cardiovasculaires [335].

De plus, chez les patients de l'**étude ASCOT** (qui avaient des facteurs de risque additionnels, mais un niveau de risque total moindre que celui des patients de VALUE), l'effet bénéfique du traitement associé à un meilleur

Figure 2 – Début d'un traitement antihypertenseur

Pression artérielle (mmHg)					
Autres facteurs de risque	Normale	Normale haute	HTA Grade 1	HTA Grade 2	HTA Grade 3
Altération infraclinique ou maladie	PAS 120-129 ou PAD 80-84	PAS 130-139 ou PAD 85-89	PAS 140-159 ou PAD 90-99	PAS 160-179 ou PAD 100-109	PAS ≥ 180 ou PAD ≥ 110
Pas d'autre facteur de risque	Pas d'intervention sur PA	Pas d'intervention sur PA	MHD plusieurs mois puis traitement antihypertenseur si PA non contrôlée	MHD plusieurs semaines puis traitement pharmacologique si PA non contrôlée	MHD + traitement antihypertenseur immédiat
1-2 facteurs de risque	MHD	MHD	MHD plusieurs semaines puis traitement antihypertenseur si PA non contrôlée	MHD plusieurs semaines puis traitement pharmacologique si PA non contrôlée	MHD + traitement antihypertenseur immédiat
≥ 3 facteurs de risque, syndrome métabolique ou AOC infraclinique	MHD	MHD, envisager traitement antihypertenseur	MHD + traitement antihypertenseur	MHD + traitement antihypertenseur	MHD + traitement antihypertenseur immédiat
Diabète	MHD	MHD + traitement antihypertenseur	MHD + traitement antihypertenseur	MHD + traitement antihypertenseur	MHD + traitement antihypertenseur immédiat
Maladie cardiovasculaire avérée ou néphropathie	MHD + traitement antihypertenseur immédiat	MHD + traitement antihypertenseur immédiat	MHD + traitement antihypertenseur immédiat	MHD + traitement antihypertenseur immédiat	MHD + traitement antihypertenseur immédiat

MHD : Mesures hygiéno-diététiques. AOC : Atteinte d'organes cibles.

contrôle tensionnel a été évident dès les premiers mois [472]. C'est pourquoi, dans la *figure 2*, le délai acceptable pour juger des résultats des modifications du style de vie a été prudemment raccourci par rapport aux recommandations précédentes [3].

Le traitement antihypertenseur doit être initié sans délai chez les patients porteurs d'une hypertension de grade 3, de même que chez les patients grade 1 et 2 lorsque le niveau de risque cardiovasculaire est élevé ou très élevé. Chez les hypertendus de grade 1 ou 2 avec un risque cardiovasculaire total modéré, le traitement médicamenteux peut être retardé de plusieurs semaines. Chez les patients de grade 1 sans autre facteur de risque cardiovasculaire (faible risque surajouté) le traitement médicamenteux peut être retardé de quelques mois. Néanmoins, même chez ces patients, l'absence de contrôle tensionnel après une période adaptée d'intervention non pharmacologique doit conduire à la mise en œuvre d'un traitement médicamenteux en plus des modifications du style de vie.

**Lorsque la pression artérielle initiale est normale haute (130-139/85-89 mmHg), la décision d'une intervention pharmacologique dépend du niveau de risque.**

En cas de diabète, d'antécédents cérébrovasculaires, coronaires ou artériels périphériques, les essais randomisés [283, 300, 302, 305, 319] ont montré que le traitement antihypertenseur permet une réduction des événements cardiovasculaires fatals et non fatals, même si dans deux essais chez des patients coronariens, soit il n'y a pas eu de béné-

fice de la réduction tensionnelle [306] soit le bénéfice n'a été apparent que chez les patients dont le niveau tensionnel initial était dans la zone d'hypertension [304].

Il a aussi été montré que la réduction tensionnelle à des valeurs < 125/75 mmHg chez des patients diabétiques avec protéinurie est associée à une réduction de la microalbuminurie ou de la protéinurie, qui sont les prédicteurs majeurs de la détérioration rénale et du risque cardiovasculaire [473], et à une moindre progression vers des stades plus sévères de protéinurie.

C'est aussi le cas lorsque la pression artérielle initiale est inférieure à 140/90 mmHg et que des médicaments disposant d'un effet directement antiprotéinurique comme les bloqueurs du système rénine angiotensine sont utilisés [319, 474, 475].

Ceci justifie la recommandation de débiter le traitement antihypertenseur pharmacologique (en association avec les modifications du style de vie) même chez des patients dont la pression artérielle n'est pas élevée mais qui sont à un niveau normal haut (et parfois même à un niveau normal), pour peu qu'il y ait une maladie cardiovasculaire associée ou un diabète.

Une approche thérapeutique similaire (c'est-à-dire des modifications intenses du style de vie associées à un traitement antihypertenseur pharmacologique) pourrait aussi bénéficier aux patients de niveau tensionnel normal haut, dont le risque est élevé en raison de trois ou plus facteurs de risque additionnels, d'un syndrome métabolique ou d'une altération infraclinique des organes cibles cet élément n'est pas certain.

Il est important de noter que les sujets avec une pression artérielle normale haute ont une incidence accrue de maladies cardiovasculaires en comparaison avec les sujets à pression artérielle normale ou optimale [7, 11, 33]. De plus, le risque de développer une hypertension est plus important chez les sujets à pression normale haute que chez ceux à pression normale ou optimale, avec une augmentation supplémentaire du risque lorsque, comme cela est fréquent, plusieurs facteurs de risque et un syndrome métabolique sont présents [31, 32, 69].

Enfin, une hypertension artérielle peut être retardée par l'administration d'agents antihypertenseurs [476]. En opposition avec ces arguments favorables, on trouve les résultats négatifs de l'étude DREAM [464] dans laquelle l'administration de ramipril chez des sujets avec perturbations métaboliques (le plus souvent avec une pression artérielle normale haute ou une hypertension grade 1 ou 2) n'a pas retardé significativement la survenue d'un diabète ni réduit la survenue d'événements cardiovasculaires malgré une baisse tensionnelle. Malheureusement, l'étude DREAM n'était pas suffisamment puissante pour analyser les effets du traitement sur les événements cardiovasculaires et des essais plus puissants restent nécessaires afin de clarifier ce point important. Pour le moment, les sujets avec un niveau de risque cardiovasculaire élevé dû à d'autres facteurs qu'un diabète, mais avec une pression artérielle normale haute, doivent être motivés pour suivre des mesures non médicamenteuses (incluant l'arrêt du tabac) et la pres-

sion artérielle doit être suivie étroitement en raison du risque élevé pour ces individus de progresser vers une hypertension franche [31, 32], qui nécessitera un traitement médicamenteux. Toutefois, les médecins et les patients peuvent parfois envisager dans ces cas le recours à des médicaments antihypertenseurs, particulièrement ceux qui sont plus efficaces dans la protection contre les altérations viscérales, la survenue d'une hypertension et la survenue de nouveaux diabètes. Chez les patients à pression artérielle normale et à risque additionnel faible ou modéré, l'intervention se limite aux mesures non pharmacologiques et à la surveillance de la pression artérielle.

## 5.2 Buts du traitement

(Encadré 8)

Le but principal du traitement du patient hypertendu est d'obtenir la réduction maximale du risque de morbidité cardiovasculaire sur le long terme. Ceci nécessite le traitement de tous les facteurs de risque réversibles identifiés, incluant le tabagisme, les dyslipidémies, l'obésité abdominale ou le diabète, et la prise en charge appropriée des situations cliniques associées en plus du traitement de l'hypertension artérielle *per se*.

### 5.2.1 Objectif tensionnel dans la population hypertendue générale

Les recommandations ESH-ESC 2003 [3], bien qu'elles préconisent de baisser les chiffres tensionnels au-dessous de 140/90 mmHg chez tous les hypertendus, admettaient qu'il

s'agissait surtout d'une attitude de prudence. Ceci dans la mesure où les preuves du bénéfice lié à l'obtention de cette cible dans des essais thérapeutiques étaient limitées aux patients porteurs d'un diabète, d'une maladie cardiovasculaire préalable et à une analyse *a posteriori* de l'étude HOT [311] montrant que l'incidence la plus faible d'événements cardiovasculaires correspondait à une pression artérielle aux alentours de 138/83 mmHg. En plus des preuves analysées dans les recommandations de 2003 [3], d'autres preuves indirectes en faveur d'un but tensionnel à moins de 140 mmHg ont été fournies par des analyses *a posteriori* des études VALUE et INVEST.

Dans l'étude VALUE [477], les patients hypertendus chez qui la pression artérielle était « contrôlée » par le traitement (< 140/90 mmHg) avaient une incidence significativement plus faible d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque ainsi que de tout événement cardiovasculaire morbide ou mortel, que ceux qui n'étaient pas contrôlés, indépendamment de la nature du traitement antihypertenseur. Des taux plus faibles d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals ont aussi été mis en évidence chez les patients « contrôlés » *versus* « non contrôlés » de l'étude INVEST [478].

Tout ceci est en phase avec les études de suivi en pratique clinique quotidienne, dans lesquelles les patients dont la pression artérielle sous traitement est inférieure à 140/90 mmHg ont un taux de morbidité cardiovasculaire bien

## 8. Position de l'ESH/ESC :

### Buts du traitement

- Chez les patients hypertendus, le principal but du traitement est d'obtenir la réduction maximale du risque total de développer une maladie cardiovasculaire sur le long terme.
- Ceci nécessite le traitement de l'augmentation des chiffres de pression artérielle *per se* de même que celui de tous les facteurs de risque réversibles associés.
- La pression artérielle doit être réduite au-dessous de 140/90 mmHg (systolique/diastolique) et vers des valeurs plus basses, si tolérées, chez tous les patients hypertendus.
- La pression artérielle cible doit être inférieure à 130/80 mmHg chez les patients diabétiques, chez les patients à risque cardiovasculaire élevé ou très élevé, ainsi que chez ceux présentant des pathologies associées (accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, insuffisance rénale, protéinurie).
- Malgré l'utilisation d'associations médicamenteuses, la réduction de la pression artérielle systolique en deçà de 140 mmHg peut être difficile, et plus encore si l'objectif est de moins de 130 mmHg. La difficulté est la plus grande chez les sujets âgés, chez les patients diabétiques et, en général, chez ceux porteurs de pathologies cardiovasculaires.
- Afin d'obtenir plus facilement une réduction tensionnelle, le traitement antihypertenseur devrait être initié avant que ne se développent des altérations du système cardiovasculaire.

moins que ceux traités mais non contrôlés [479]. Certes, il convient d'interpréter avec prudence les données obtenues par d'autres moyens

que des analyses en intention de traiter dans des essais randomisés. Mais il faut souligner que la recommandation d'obtenir une pression artérielle cible au-dessous de 140/90 mmHg est maintenant fondée sur des données directes, depuis que l'étude **FEVER** [301] a montré que les patients randomisés pour un traitement actif, qui ont atteint une pression artérielle sous traitement de 138,1/82,3 mmHg, ont eu une réduction de 28 % des accidents vasculaires cérébraux, des événements coronaires et de la mortalité cardiovasculaire, par rapport à ceux randomisés pour un placebo, qui avaient un niveau tensionnel sous traitement de 141,6/83,9 mmHg.

Il existe aussi des arguments pour tenter d'obtenir des valeurs plus basses que 90 mmHg de diastolique et 140 mmHg de systolique, c'est-à-dire aussi proches que possible de la pression artérielle optimale, si du moins la tolérance en est bonne :

1) l'étude **HOT** [311] a montré qu'il n'y a pas d'augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients randomisés à l'objectif tensionnel le plus bas, résultat pertinent en matière de prise en charge médicale puisque la réduction des objectifs tensionnels augmente la proportion de ceux qui atteignent au moins l'objectif standard;

2) les études d'observation montrent une relation linéaire entre les pressions artérielles systolique et diastolique et la survenue d'événements cardiovasculaires jusqu'à des valeurs aussi basses que 115-110 et 75-70 mmHg respectivement, sans phénomène de type courbe en J [7, 11].

3) Les preuves que l'obtention d'objectifs tensionnels plus bas sous traitement augmente la protection des hypertendus à risque élevé sont détaillées ci-dessous.

### *5.2.2 Objectif tensionnel chez les diabétiques et les patients à très haut risque ou à haut risque cardiovasculaire*

Pour optimiser la protection cardiovasculaire chez les patients diabétiques, il a été recommandé un traitement antihypertenseur plus intense et un but tensionnel inférieur à 130/80 mmHg. Les preuves sont extrêmement convaincantes d'un effet bénéfique (réduction des complications macro- et microvasculaires) d'une réduction tensionnelle plus importante *versus* moins importante chez les diabétiques de type 2, ainsi que l'ont montré les études **HOT** et **UKPDS** [311, 427], et confirmé les études **ABCD** [319, 422].

Une méta-analyse récente des essais thérapeutiques chez les diabétiques a mis en évidence une incidence réduite d'événements cardiovasculaires (en particulier d'accidents cérébrovasculaires) avec des traitements plus intenses *versus* moins intenses, pour une différence intergroupes de pression artérielle avoisinant 6,0 et 4,6 mmHg respectivement pour la systolique et la diastolique [296]. Néanmoins, les preuves d'un bénéfice lié au strict objectif de pression artérielle inférieure à 130/80 mmHg sont plus limitées. Plusieurs essais randomisés ont montré le bénéfice de la réduction de PAD jusqu'à des valeurs très proches et même inférieures à 80 mmHg [311,

319, 422, 427], mais peu de données sont disponibles sur les effets bénéfiques d'un objectif de PAS inférieur à 130 mmHg.

**Toutefois,**

1) dans les études ABCD [319, 422], chez des diabétiques hypertendus ou non, des valeurs de PAS de 132 et 128 mmHg, respectivement, ont été associées à une moindre incidence d'événements (mortalité totale et accidents vasculaires cérébraux) que dans les groupes avec une PAS de 138 et de 137 mmHg, respectivement, et 2) une étude d'observation au sein du programme UKPDS a montré une relation significative entre la pression artérielle systolique lors du suivi et l'incidence de complications macro- et microvasculaires chez les patients diabétiques, avec une augmentation continue des complications pour les valeurs au-dessus de 120 mmHg [429].

Les données en faveur d'objectifs tensionnels plus bas chez les patients à risque cardiovasculaire élevé en dehors des diabétiques sont inégalement convaincantes. La preuve la plus claire concerne les patients aux antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire, puisque l'étude PROGRESS [283] a montré que chez ce type de patients la réduction des chiffres de pression artérielle de 147/86 mmHg à 138/82 mmHg était associée à une réduction de 28 % de la récurrence d'accident vasculaire cérébral, et une réduction de 26 % de la survenue d'événement cardiovasculaire majeur par rapport au placebo pour lequel la réduction tensionnelle était négligeable. Un bénéfice cardio-

vasculaire substantiel a été noté même chez les patients normotendus, chez lesquels les valeurs sous traitement ont été réduites jusqu'à 127/75 mmHg. De plus, dans une récente analyse *a posteriori* de ces données, une réduction progressive de l'incidence des récurrences d'accidents vasculaires cérébraux (particulièrement des accidents hémorragiques) a été rapportée jusqu'à des valeurs de pression artérielle systolique sous traitement d'environ 120 mmHg [480]. Le niveau de preuve est plus faible pour d'autres groupes à risque élevé.

Dans une analyse en sous-groupes *a posteriori* de l'étude HOT [481], de plus grandes réductions des pressions artérielles diastoliques et systoliques (82 *versus* 85 mmHg, et 142-145 *versus* 145-148 mmHg) sont associées à un bénéfice plus important chez les patients porteurs d'un niveau de risque cardiovasculaire élevé ou très élevé (50 % de la population de cette étude) mais pas chez les patients à un niveau de risque plus faible.

Dans les essais contrôlés *versus* placebo chez des patients survivants après un infarctus du myocarde, l'administration de bêtabloquants ou d'IEC [482-483] a réduit l'incidence d'une récurrence d'infarctus du myocarde et de décès, même lorsque la pression artérielle initiale était normale. Toutefois, l'hypothèse étant celle d'un effet protecteur de ces médicaments *per se*, la réduction tensionnelle n'a le plus souvent pas été considérée comme un mécanisme possible et n'a pas été rapportée de façon précise; lorsque la pression était mentionnée, elle était plus basse dans le bras traitement actif que dans le bras placebo. Il a été noté

dans la *section 5.1* que la plupart des essais contrôlés *versus* placebo chez les patients angineux ou porteurs d'une cardiopathie ischémique [302, 304, 305] ont montré une diminution de l'incidence des événements cardiovasculaires par la réduction de la pression artérielle jusqu'à des niveaux relativement bas (EUROPA: 128/78 plutôt que 133/80 mmHg; ACTION-hypertendu: 137/77 plutôt que 144/81 mmHg; CAMELOT: 124/76 plutôt que 130/77 mmHg), à l'exception d'un essai chez des patients angineux, dans lequel cet objectif tensionnel (129/74 mmHg plutôt que 132/76 mmHg) n'a procuré aucun bénéfice supplémentaire [306].

Il n'y a pas de données suffisantes sur les événements cardiovasculaires à partir desquelles recommander un objectif tensionnel plus bas chez les patients porteurs d'une néphropathie non diabétique, mais des preuves consistantes bien que non définitives suggèrent que des valeurs en deçà de 130/80 mmHg pourraient aider à préserver la fonction rénale, particulièrement lorsqu'il y a une protéinurie (*Section 4.5.4*).

### 5.2.3 Buts tensionnels en automesure et en mesure ambulatoire de pression artérielle

Les preuves croissantes de l'importance pronostique de la MAPA ou de l'automesure font que ces méthodes sont de plus en plus fréquemment employées pour évaluer l'efficacité des traitements. Cette approche est confortée par la démonstration que, pour une même pression artérielle mesurée au cabinet

médical, des pressions ambulatoires plus basses sont associées à une moindre incidence de complications cardiovasculaires [88]. Toutefois, les preuves manquent encore concernant les valeurs exactes d'automesure et de mesure ambulatoire qui devraient être considérées comme des objectifs optimaux.

L'automesure et la mesure ambulatoire sont de quelques mmHg inférieures aux pressions artérielles mesurées au cabinet médical (*Tableau 5*), mais les différences sont proportionnelles au niveau de pression artérielle au cabinet médical [484], c'est-à-dire qu'elles sont plus importantes lorsque la pression artérielle est élevée et moins importantes lorsque la pression au cabinet médical est basse [77]. De plus, l'effet de réduction de pression artérielle est plus important sur les mesures au cabinet médical que sur celles mesurées en ambulatoire [485]. Il est ainsi probable que les objectifs optimaux en matière de pression artérielle ne sont pas très différents lorsque celle-ci est mesurée au cabinet médical ou en dehors du cabinet médical.

### 5.2.4 Conclusions

Sur la base des connaissances actuelles, il est recommandé de réduire la pression artérielle au-dessous de 140/90 mmHg chez tous les patients hypertendus, et des niveaux tensionnels plus bas peuvent être recherchés s'ils sont bien tolérés. Le traitement antihypertenseur doit être plus agressif chez les diabétiques, pour lesquels un objectif tensionnel inférieur à 130/80 mmHg apparaît raisonnable. Des objectifs similaires devraient être adoptés chez les patients avec antécédent de maladie

cérébrovasculaire et devraient être considérés aussi chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique.

Bien que des différences puissent exister entre patients, le risque de sous-perfusion des organes vitaux est extrêmement faible, sauf en cas d'épisodes d'hypotension orthostatique qui doivent être évités, particulièrement chez le sujet âgé et chez le diabétique. L'existence d'une courbe en J entre les événements et la pression artérielle sous traitement a été suspectée à partir d'analyses *a posteriori* [486-490], toutefois dans ces études les taux d'événements augmentaient à des niveaux vraiment bas de pression artérielle diastolique. Des preuves supplémentaires de ce qu'une inflexion de la courbe ne survient qu'à des niveaux de pression diastolique beaucoup plus bas que ceux visés lors des traitements antihypertenseurs, même énergiques, ont été apportées par les essais thérapeutiques dans le post-infarctus ou chez les insuffisants cardiaques. Chez de tels patients, des bêtabloquants ou des IEC ont montré une réduction de l'incidence des événements cardiovasculaires malgré une baisse de la pression artérielle, dont le niveau initial était pourtant déjà franchement bas, tant la PAS que la PAD [482, 491].

Il faut tout de même mentionner que dans la plupart des essais, en dépit d'une large utilisation des associations d'antihypertenseurs, la moyenne de PAS sous traitement reste supérieure à 140 mmHg [492]. Même dans les essais où une moyenne des PAS inférieure à 140 mmHg a été obtenue, c'est au maximum 60-70 % des patients traités qui étaient ainsi contrôlés. Plus,

dans les essais chez les diabétiques, des valeurs moyennes de PAS sous traitement inférieures à 130 mmHg n'ont jamais été obtenues [492], à l'exception de l'étude ABCD qui a recruté des patients porteurs initialement d'une pression artérielle normale ou normale haute [319]. L'obtention des pressions artérielles recommandées ci-dessus peut donc être difficile, et ce d'autant plus si les pressions initiales sont élevées et chez les sujets âgés, puisque l'âge augmente la pression artérielle systolique par augmentation de la fibrose et de la rigidité aortiques. Les essais montrent aussi que, pour une utilisation identique et même supérieure des associations, la pression artérielle sous traitement reste souvent plus élevée chez les diabétiques que chez les non diabétiques [249, 428, 493].

### 5.3 Coût-efficacité du traitement antihypertenseur

Plusieurs études ont montré que chez des patients à risque cardiovasculaire élevé ou très élevé le traitement de l'hypertension a un rapport coût-efficacité très favorable, ce qui signifie que la réduction de l'incidence des maladies cardiovasculaires et des décès surpasse de loin le coût du traitement, malgré sa durée sur une vie entière [494].

En fait, il est probable que le bénéfice réel soit encore supérieur à celui calculé par le nombre d'événements évités par année de traitement, et exprimé par le nombre de patients nécessaires à traiter (*number needed to treat* [NNT]) [495].

1) Dans plusieurs essais contrôlés *versus* placebo, de nombreux patients randomisés pour le placebo ont finalement reçu un traitement, et un certain nombre de patients randomisés pour le traitement actif l'ont finalement stoppé, mais ont été analysés dans leur groupe d'origine en raison du principe d'analyse en intention de traiter [273].

2) Quelques essais ont montré que la différence d'incidence d'événements entre les groupes traitement et placebo augmentait progressivement avec le temps sur les quelques années de la durée des essais, laissant supposer un effet protecteur de la baisse tensionnelle encore plus important sur le long terme.

3) Chez des sujets jeunes à faible risque, ce qui semble apparaître comme un bénéfice relativement modeste s'il est calculé sur une durée de traitement de cinq ans, peut se traduire par une augmentation bien plus substantielle de l'espérance de vie, en comparaison avec les hypertendus âgés à très haut risque cardiovasculaire [274]. Ceci implique que chez les sujets jeunes, l'information actuarielle procure une meilleure évaluation des bénéfices que les données des essais thérapeutiques [496]. Chez les patients jeunes, le but du traitement n'est pas de prévenir un événement morbide ou fatal très peu probable dans les quelques années à venir, mais plutôt

de prévenir la survenue et/ou la progression des altérations viscérales infracliniques qui vont, sur le long terme, transformer le patient à faible risque en un patient à risque élevé.

Quelques essais de thérapeutiques anti-hypertensives, en particulier **l'étude HDFP** [312] et **l'étude HOT** [497], ont montré que, malgré une réduction tensionnelle intensive, l'incidence des événements cardiovasculaires restait beaucoup plus élevée chez les hypertendus à haut risque ou chez ceux avec complications viscérales que chez les hypertendus avec un risque initial léger à modéré. Ceci suggère que certains des risques cardiovasculaires majeurs peuvent être difficilement réversibles, et que par là même le fait de cantonner les thérapeutiques antihypertensives aux patients à risque cardiovasculaire élevé ou très élevé pourrait être une stratégie erronée.

Enfin, le coût des traitements médicamenteux de l'hypertension artérielle est souvent mis en balance avec les mesures non médicamenteuses qui sont considérées comme gratuites. C'est ignorer qu'une mise en œuvre réelle, et donc efficace, de ces mesures nécessite un support comportemental, des conseils et des « injections de rappel », toutes mesures dont le coût ne saurait être négligeable [498, 499].

## 6. Stratégies thérapeutiques

### 6.1 Hygiène de vie

(Encadré 9)

Des mesures d'hygiène de vie appropriées doivent être instituées chez tous les patients, y compris ceux dont la pression artérielle est dans la zone normale haute, et ceux qui nécessitent un traitement médicamenteux. Leur but est de diminuer la pression artérielle, de contrôler d'autres facteurs de risques ou pathologies, et de minimiser le nombre et la dose des médicaments qu'il faudra utiliser.

**Les mesures d'hygiène de vie unanimement admises comme réduisant la pression artérielle ou le risque cardiovasculaire sont :**

1. l'arrêt du tabac,
- 2) une réduction pondérale chez les sujets en surpoids,
- 3) une modération de la consommation d'alcool,
- 4) l'activité physique,
- 5) une réduction de l'apport sodé, et
- 6) un apport alimentaire enrichi en fruits et légumes, avec diminution de l'apport de graisses saturées et totales [500].

Des habitudes alimentaires saines devraient toujours être encouragées. Pour autant, ces mesures n'ont pas fait leurs preuves en termes de protec-

tion cardiovasculaire chez les hypertendus, et leur observance à long terme est notoirement médiocre [501]. Elles ne sauraient donc en aucun cas retarder inutilement l'instauration d'un traitement médicamenteux, particulièrement chez les sujets à haut risque.

#### 6.1.1 Arrêt du tabac

Fumer entraîne une augmentation aiguë de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, qui dure plus de 15 minutes après la consommation de la cigarette [502]. Le mécanisme en est probablement une stimulation du système nerveux sympathique, tant centrale qu'au niveau des terminaisons nerveuses, responsable d'une augmentation des catécholamines plasmatiques [503,504]. Paradoxalement, diverses études épidémiologiques ont montré que le niveau de pression artérielle est identique, voire plus bas, chez les fumeurs que chez les non-fumeurs [505]. En revanche, des études en MAPA ont montré que les fumeurs ont une pression diurne plus élevée que les non-fumeurs [506-508], la différence étant particulièrement marquée chez les grands fumeurs [502]. Il a été rapporté égale-

### 9. Position ESH/ESC : Mesures d'hygiène de vie

- Les mesures hygiéno-diététiques doivent être instaurées, chaque fois qu'elles sont appropriées, chez tous les patients, y compris ceux nécessitant un traitement médicamenteux. Leur but est de diminuer la pression artérielle, de maîtriser les autres facteurs de risque, et de réduire le nombre et la dose des médicaments qui devront être prescrits par la suite.
- Les mêmes mesures devraient être proposées aux sujets dont la pression artérielle est dans la zone normale haute s'ils ont d'autres facteurs de risque, pour diminuer le risque d'apparition d'une hypertension.
- Les mesures largement admises pour réduire la pression artérielle et le risque cardiovasculaire sont :
  - l'arrêt du tabac
  - une réduction pondérale (et la stabilisation du poids)
  - la réduction d'un apport trop élevé en alcool
  - l'exercice physique
  - la restriction sodée
- L'augmentation des apports en légumes et fruits, avec diminution des apports de graisses totales et saturées.
- Les mesures hygiéno-diététiques ne doivent pas être simplement proposées « du bout des lèvres », mais instaurées avec un appui comportemental et diététique, elles doivent être périodiquement renforcées.
- L'observance à long terme de ces mesures est faible, et la réponse tensionnelle très variable. Aussi les patients sous traitement non pharmacologique doivent être surveillés attentivement, en sorte de débiter le traitement médicamenteux sans retard quand il devient nécessaire.

ment que le tabagisme serait prédictif d'une augmentation ultérieure de la pression artérielle [509], mais aucun effet chronique et indépendant du tabac sur la pression artérielle n'a été constaté sur l'ensemble des études [510], et l'arrêt du tabac n'abaisse pas la pression artérielle [511].

Le tabagisme n'est pas moins un puissant facteur de risque cardiovasculaire [512], et son arrêt est probablement la mesure d'hygiène de vie la plus efficace pour prévenir nombre de pathologies cardiovasculaires, y compris l'AVC et l'infarctus du myocarde [512-514]. Cette idée est confirmée par l'observation que les sujets qui

arrêtent le tabac avant la quarantaine ont typiquement une espérance de vie similaire à celle de ceux qui n'ont jamais fumé [515,516]. Par conséquent, l'arrêt du tabac doit être conseillé aux hypertendus fumeurs.

Si nécessaire, une substitution nicotinique [517] ou un traitement par le bupropion sont à considérer, dans la mesure où ils facilitent le sevrage [518]. La varénicline, nouvel agoniste partiel du récepteur nicotinique de l'acétylcholine, a été développée spécifiquement pour le sevrage tabagique, et a fait preuve d'une efficacité tant à court et long termes *versus* un placebo [519]. Il est maintenant établi que le

tabagisme passif augmente le risque coronaire et celui d'autres pathologies liées au tabac [520,521]. L'exposition au tabagisme passif a diminué dans les pays où une législation spécifique a été adoptée pour protéger les non-fumeurs ou ex-fumeurs de la fumée ambiante. Il serait souhaitable que ceci devienne la règle dans l'ensemble de l'Europe.

### 6.1.2 *Modération de la consommation d'alcool*

Nombre d'études ont montré une relation en U ou en J entre mortalité et consommation d'alcool. Une consommation faible à modérée serait associée à une mortalité moindre que celle des non-buveurs, tandis que les gros buveurs ont une mortalité accrue [522]. Ce lien a cependant été remis en cause par une méta-analyse récente [523]. La relation entre consommation d'alcool, pression artérielle et prévalence de l'hypertension apparaît linéaire [524]. Par ailleurs, une consommation alcoolique élevée est associée à un risque élevé d'AVC [525], particulièrement les épisodes d'alcoolisation massive. L'alcool réduit l'efficacité des antihypertenseurs, mais cet effet est partiellement réversible après 1 à 2 semaines de modération des apports (réduction de 80 %) [526]. Les plus gros buveurs (5 boissons standards ou plus par jour) peuvent augmenter leur pression artérielle après un sevrage aigu, et le diagnostic d'hypertension est plus fréquent chez eux en début de semaine s'ils boivent particulièrement durant le week-end. Les essais de réduction de la consommation d'alcool ont montré une réduction significative de la PAS et

de la PAD [500]. Il convient de recommander aux hommes hypertendus buveurs une limite de 20-30 g d'éthanol par jour, et 10-20 g pour les femmes. Les patients doivent aussi être informés du risque d'AVC qu'implique une ivresse aiguë.

### 6.1.3 *Restriction sodée*

Les études épidémiologiques suggèrent que l'apport sodé alimentaire contribue à l'élévation de la pression artérielle et à la prévalence de l'hypertension [527,528]. Les essais contrôlés chez des patients hypertendus [500] indiquent qu'une diminution de 80-100 mmol (4,7-5,8 g de NaCl) pour un apport initial de 180 mmol (10,5 g de NaCl) réduit la pression artérielle en moyenne de 4 à 6 mmHg [529-533], mais la variabilité entre patients est importante. La restriction sodée pourrait avoir un effet antihypertenseur encore plus important si elle est associée à d'autres mesures diététiques [500], et pourrait permettre une réduction des doses d'antihypertenseurs.

La restriction sodée est plus efficace chez les sujets noirs, les sujets d'âge moyen ou plus, et les hypertendus diabétiques ou néphropathes, c'est-à-dire dans les groupes de population qui ont le système rénine-angiotensine aldostérone le moins stimuable [534]. De fait l'activation de ce système, de concert avec le sympathique [535, 536], s'oppose à la baisse de pression artérielle induite par une restriction sodée.

Dans l'optique d'une diminution de l'apport sodé, les patients doivent éviter d'ajouter du sel aux aliments, éviter les aliments à l'évidence trop

salés (entre autres les aliments industriels), et consommer de préférence des aliments cuisinés à partir d'ingrédients naturels riches en potassium [537]. Un apport sodé excessif peut être cause d'une hypertension résistante. L'apport quotidien recommandé a été récemment abaissé de 100 à 65 mmol par jour (3,8 g/j de NaCl), ce qui est difficilement réalisable actuellement. Un objectif plus réaliste serait moins de 5 g/j soit 85 mmol [538].

#### 6.1.4 Autres mesures diététiques

Durant la dernière décennie, une alimentation enrichie en potassium et un régime de type DASH (riche en fruits, légumes, produits laitiers pauvres en graisses, avec peu de cholestérol et de graisses saturées) [539] se sont également avérés capables d'abaisser la pression artérielle. Quelques petits essais cliniques et leurs méta-analyses ont montré que des suppléments d'acides gras polyinsaturés oméga-3 (couramment appelés huiles de poisson) peuvent diminuer la pression artérielle chez des hypertendus, mais cet effet n'est apparent qu'avec de fortes doses ( $\geq 3$  g/j) [500, 540, 541]. La baisse de PAS et PAD ainsi observée chez les hypertendus a été de 4,0 et 2,5 mmHg respectivement [542]. Quant à un apport accru de fibres isolément [543,544], il n'existe pas de données suffisantes pour justifier une telle recommandation. Un supplément de calcium ou de magnésium [500, 545, 546] a été également proposé, mais les preuves d'un effet antihypertenseur manquent de consistance.

De nouvelles recherches sont souhaitables avant de recommander d'autres

modifications diététiques, y compris les régimes modifiant l'apport glucidique [500, 547, 548]. D'une manière générale, il convient de conseiller aux hypertendus d'absorber plus de fruits et légumes (4-5 portions ou 300 g de légumes par jour) [549], de consommer plus de poisson [550], et de réduire l'apport de graisses saturées et de cholestérol. Les conseils d'un diététicien entraîné peuvent être précieux.

#### 6.1.5 Réduction pondérale

Une masse substantielle de données d'études observationnelles indique qu'il existe une relation directe entre le poids corporel et la pression artérielle [551], et qu'un excès de masse grasse prédispose à une augmentation de la pression artérielle et à l'hypertension [552]. La preuve a été apportée de ce que la réduction pondérale abaisse la pression artérielle chez les obèses, et qu'elle a un effet bénéfique sur d'autres facteurs de risque comme la résistance à l'insuline, le diabète, l'hyperlipémie, l'HVG, et le syndrome d'apnées du sommeil. Selon une méta-analyse, la baisse de PAS et PAD associée à une perte de poids de 5,1 kg serait de 4,4 et 3,6 mmHg respectivement [553]. Une étude de sous-groupes a montré que la réduction de pression artérielle était similaire chez les hypertendus et les normotendus, mais d'autant plus marquée que la perte de poids était importante. Des analyses dose-réponse intra-essais [554,555] et des études prospectives [556] montrent aussi qu'une plus grande perte de poids est associée à une baisse plus marquée de la pression artérielle. Une légère perte de poids, associée ou non à une restriction sodée, peut prévenir l'hyper-

tension chez les sujets en surpoids avec pression artérielle normale haute [557], et peut faciliter la décroissance posologique ou l'arrêt des médicaments [558, 559]. Comme le poids corporel augmente progressivement à l'âge moyen (0,5-1,5 kg/an), une stabilisation du poids peut être considérée comme un objectif intéressant.

### 6.1.6 Exercice physique

Le manque d'entraînement physique est un prédicteur de la mortalité cardiovasculaire, indépendant de la pression artérielle et des autres facteurs de risque [560]. Une récente méta-analyse d'essais contrôlés [561] a conclu qu'un entraînement dynamique d'endurance et aérobique réduit la pression artérielle de repos de 3,0/2,4 mmHg, et la pression artérielle diurne en MAPA de 3,3/3,5 mmHg. La réduction de la pression artérielle de repos est plus marquée chez les hypertendus (-6,9/-4,9 mmHg) que les normotendus (-1,9/-1,6 mmHg). Même un exercice peu intense réduit la pression artérielle [562], en même temps qu'il diminue le poids corporel, la masse grasse, le tour de taille, et qu'il augmente la sensibilité à l'insuline et le HDL-cholestérol. Un effort dynamique de résistance diminue la pression artérielle de repos de 3,5/3,2 mmHg [563].

Aussi il faut recommander aux patients sédentaires d'entreprendre un exercice physique modéré mais régulier, par exemple, 30-45 minutes par jour [564]. Il devrait s'agir essentiellement d'un exercice d'endurance (marche, jogging, natation), complété par un exercice de résistance [144, 564, 565]. L'étendue du bilan cardiovasculaire

nécessaire avant le début de l'entraînement dépend de l'intensité de l'exercice envisagé, de la symptomatologie du patient, et de son risque cardiovasculaire global. Les efforts isométriques intenses comme le soulèvement de poids conséquents peuvent avoir un effet presseur marqué, et doivent être évités. Si l'hypertension est mal contrôlée, un entraînement physique trop violent doit être déconseillé ou retardé, jusqu'à ce qu'un traitement approprié ait réduit la pression artérielle [566].

## 6.2 Traitement médicamenteux

(Encadrés 10 et 11)

### 6.2.1 Choix des médicaments antihypertenseurs

**La masse des études contrôlées d'antihypertenseurs, aussi bien les essais contre placebo que ceux comparant entre eux différents traitements actifs, confirme les conclusions de la recommandation ESH/ESC de 2003 [3], à savoir que :**

- 1) l'essentiel de l'effet bénéfique du traitement est dû à l'abaissement de la pression artérielle en soi, indépendamment du type de médicament utilisé, et
- 2) les diurétiques thiazidiques (y compris chlortalidone et indapamide), les bêtabloquants, les antagonistes calciques, les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont tous capables d'abaisser la pression artérielle de manière adéquate, et de réduire les événements cardiovasculaires. Par conséquent, tous ces médicaments sont appropriés pour l'initiation et la poursuite d'un traitement, que ce soit en monothérapie ou en association.

## 10. Position ESH/ESC : Choix des médicaments antihypertenseurs

- Le principal bénéfice du traitement est lié à la baisse de pression artérielle en soi.
- Cinq classes majeures d'antihypertenseurs – diurétiques thiazidiques, antagonistes calciques, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, et bêtabloquants – peuvent être utilisées pour l'initiation et la poursuite du traitement, en monothérapie ou en association. Les bêtabloquants, surtout en association avec les diurétiques thiazidiques, doivent être évités chez les patients porteurs d'un syndrome métabolique ou à risque de diabète incident.
- Puisque chez de nombreux patients il faudra plus qu'un médicament, le problème de l'identification de la classe à choisir de première intention est assez futile. Néanmoins, il est de nombreuses circonstances où il convient de privilégier un médicament par rapport à un autre, en monothérapie ou comme élément d'une association.
- Le choix d'un médicament particulier ou d'une association de préférence à un autre, doit prendre en compte :
  1. Une expérience préalable, favorable ou non, du patient avec une classe donnée
  2. L'effet des médicaments sur le risque cardiovasculaire par rapport au profil de risque du patient.
  3. L'existence d'une atteinte infraclinique des organes cibles, d'une maladie cardiovasculaire ou rénale, font pencher la balance en faveur de certains médicaments plutôt que d'autres (*Encadré 11 et Tableau 6*).
  4. L'existence d'autres pathologies qui limitent l'usage de certaines classes (*Tableau 7*).
  5. Une interaction éventuelle avec d'autres traitements du patient.
  6. Le coût des médicaments, pour le patient lui-même ou pour son prestataire, mais les considérations de coût ne doivent jamais prendre le pas sur celles d'efficacité, de tolérance, et de prévention.
- Une vigilance permanente doit concerner les effets secondaires, qui sont la cause majeure de non-observance. Et les médicaments ne sont pas identiques à cet égard chez les individus.
- L'effet antihypertenseur doit durer au moins 24 heures. Ce point doit être vérifié par une MAPA, ou une automesure 24 heures après la prise et avant la suivante.
- Les médicaments actifs sur 24 heures en monoprise doivent être préférés, car la simplification du schéma thérapeutique améliore l'observance.

Chacune des classes recommandées a ses propriétés spécifiques, ses avantages et ses limites, qui seront discutés dans les paragraphes suivants, afin que le médecin puisse faire le choix le plus approprié à chaque patient.

Nous avons mentionné à la *section 4.4.5* que dans deux grands essais

récents [330, 332] ainsi que dans une méta-analyse [343], les bêtabloquants offrent une moins bonne prévention des AVC, cependant qu'ils sont aussi efficaces que les autres classes en prévention des événements coronaires et de la mortalité. En revanche, les bêtabloquants sont largement bénéfiques

Tableau 6 – Circonstances en faveur de l’usage préférentiel d’un médicament

Diurétiques thiazidiques	Bêtabloquants	Ant. calciques (DHP)	Ant. calciques (non DHP)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HSI (sujet âgé)</li> <li>• Insuffisance cardiaque</li> <li>• Sujet noir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angor</li> <li>• Post-infarctus</li> <li>• insuffisance cardiaque</li> <li>• Tachyarythmie</li> <li>• Glaucome</li> <li>• Grossesse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HSI (sujet âgé)</li> <li>• Angor</li> <li>• HVG</li> <li>• Athérome carotide/coronaire</li> <li>• Grossesse</li> <li>• Sujet noir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angor</li> <li>• Athérome carotidien</li> <li>• Tachycardie SV</li> </ul>
IEC	ARA	Antialdostérone	Diurétiques de l’anse
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance cardiaque</li> <li>• Dysfonction VG</li> <li>• Post-infarctus</li> <li>• Néphropathie diabétique</li> <li>• Autre néphropathie</li> <li>• HVG</li> <li>• Protéinurie/microalbuminurie</li> <li>• Syndrome métabolique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance cardiaque</li> <li>• Post-infarctus</li> <li>• Néphropathie diabétique</li> <li>• Protéinurie/microalbuminurie</li> <li>• HVG</li> <li>• Fibrillation auriculaire</li> <li>• Toux sous IEC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance cardiaque</li> <li>• Post-infarctus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale avancée</li> <li>• Insuffisance cardiaque</li> </ul>

Abréviations : voir Encadré 11

chez les patients angineux, insuffisants cardiaques, après un infarctus ou diverses complications liées à l’hypertension [482, 483, 567].

Aussi, les bêtabloquants demeurent une bonne option pour l’instauration ou la poursuite d’un traitement anti-hypertenseur. Cependant, dans la mesure où ils favorisent une prise de poids [568] et ont des effets défavorables sur le métabolisme lipidique (par comparaison avec d’autres classes) et sur l’incidence d’un diabète [455, 458], ce

ne sont pas les médicaments de premier choix chez les hypertendus qui ont des facteurs de risque métaboliques, y compris le syndrome métabolique et ses composants majeurs (obésité abdominale, glycémie à jeun limite ou anormale, mauvaise tolérance au glucose, toutes situations qui majorent l’incidence du diabète) [569, 570].

Cela est tout aussi vrai pour les diurétiques thiazidiques qui, à forte dose, ont des effets dyslipidémiques et diabétoènes [455]. Dans les essais qui ont

**11. Position ESH/ESC :****Choix d'un antihypertenseur selon le contexte****Atteinte infraclinique des organes cibles**

HVG	IEC, AC, ARA
Athérome asymptomatique	AC, IEC
Microalbuminurie	IEC, ARA
Dysfonction rénale	IEC, ARA

**Événement clinique**

Antécédent d'AVC	tous les antihypertenseurs
Antécédent d'infarctus	BB, IEC, ARA
Angor	BB, AC
Insuffisance cardiaque	D, BB, IEC, ARA, spiro
Fibrillation auriculaire	
Paroxystique	IEC, ARA
Permanente	BB, AC (non-DHP)
Insuffisance rénale/protéinurie	IEC, ARA, diurétiques de l'anse
Artériopathie périphérique	AC

**Situations particulières**

HSI (sujet âgé)	D, AC
Syndrome métabolique	IEC, ARA, AC
Diabète	IEC, ARA
Grossesse	AC, méthylodopa, BB
Sujets noirs	D, AC

Abréviations : HSI : hypertension systolique isolée, ARA : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, BB, bêtabloquants, AC : antagonistes calciques, DHP : dihydropyridine, D : diurétiques thiazidiques.

montré un excès relatif de l'incidence du diabète, les thiazidiques et les bêtabloquants étaient souvent utilisés conjointement, ce qui rend difficile l'évaluation de la contribution de chacun.

La situation pourrait être différente avec les bêtabloquants vasodilatateurs, carvedilol ou nébivolol, qui ont moins ou pas du tout d'effet dysmétabolique, et sont moins souvent associés à l'incidence d'un diabète que les bêtabloquants classiques [571, 572].

Les bêtabloquants, IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont moins efficaces chez les sujets noirs, diurétiques et antagonistes calciques doivent leur être préférés chez ces sujets [299, 573].

Des essais évaluant des critères intermédiaires (atteinte infraclinique des organes cibles) ont suggéré d'autres différences entre différents antihypertenseurs : les IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine semblent particulièrement actifs pour réduire l'HVG [349], y compris sa composante fibreuse [219, 367]. Ils sont aussi particulièrement efficaces pour réduire la microalbuminurie et la protéinurie [308, 309, 430-432, 437], préserver la fonction rénale et retarder une néphropathie [308, 309, 430, 431, 434]. Les antagonistes calciques, en plus de leur activité sur l'HVG, sont bénéfiques en retardant la progression de l'hypertrophie carotidienne et l'athérome [220-222, 391, 392, 395].

Les preuves d'un bénéfice particulier d'autres classes d'antihypertenseurs sont plus ténues. Les  $\alpha_1$ -bloquants, les agents centraux ( $\alpha_2$ -agonistes, et modulateurs des récepteurs imidazoline) abaissent convenablement la pression artérielle, et

Tableau 7 – Contre-indications absolues et relatives de certains antihypertenseurs

	Absolue	Relative
<b>Thiazidiques</b>	Goutte	Syndrome métabolique Intolérance au Glucose Grossesse
<b>bêtabloquants</b>	Asthme BAV (grade 2-3)	Artériopathie périphérique Syndrome métabolique Intolérance au Glucose Sportifs et athlètes BPCO
<b>Dihydropyridines</b>		Tachyarythmie Insuffisance cardiaque
<b>AC non DHP</b>	BAV (grade 2-3) Insuffisance cardiaque	
<b>IEC</b>	Grossesse Œdème angioneurotique Hyperkaliémie Sténose bilatérale artères rénales	
<b>ARA</b>	Grossesse Sténose bilatérale artères rénales Hyperkaliémie	
<b>Antialdostérone</b>	Insuffisance rénale Hyperkaliémie	

ont des effets métaboliques favorables [574]. Un effet antihypertenseur a été également montré pour les antagonistes de l'aldostérone [575].

Comme le seul essai testant un  $\alpha_1$ -bloquant (le bras doxazosine dans ALLHAT) a été interrompu prématurément avant que des informations décisives puissent être obtenues [576], les avantages et inconvénients des  $\alpha_1$ -bloquants dans le traitement antihypertenseur demeurent inconnus. C'est aussi le cas pour les antihypertenseurs centraux et les antagonistes de l'aldostérone.

Néanmoins, toutes ces substances

ont été très souvent utilisées comme médicaments d'appoint dans des essais montrant un bénéfice cardiovasculaire, et peuvent donc légitimement être utilisées dans des plurithérapies. Les  $\alpha_1$ -bloquants ont une indication spécifique dans l'hypertrophie bénigne de la prostate. L'aliskiren, nouveau médicament ciblant le système rénine-angiotensine à son point d'activation [577], est déjà disponible aux États-Unis et devrait l'être prochainement en Europe. Ce produit réduit efficacement la pression artérielle, que ce soit en monothérapie ou en association avec un diurétique

thiazidique [578-580]; il a également un effet antiprotéinurique dans les études précliniques [581]. Il a été suggéré que la rénine pourrait avoir des effets indépendants de la classique cascade rénine-angiotensine [577] et représenter un facteur pronostique indépendant de la production d'angiotensine II [582]. La preuve que tel est bien le cas, de même que des données sur un effet de protection cardiovasculaire de l'inhibition de la rénine manquent encore.

La détermination du premier médicament à utiliser dans le traitement de l'hypertension a toujours été un sujet conflictuel. En fait, les essais ont bien établi qu'un traitement combiné est nécessaire chez la majorité des patients pour contrôler adéquatement la pression artérielle [583]. Dans ces conditions, puisque deux médicaments ou plus seront pris à vie par les patients, la question de savoir lequel doit être utilisé seul pour les premières semaines du traitement semble d'intérêt marginal.

Il n'en reste pas moins que les classes médicamenteuses (et même différents produits d'une même classe) produisent des effets secondaires de type et de fréquence différents, et les individus sont tout aussi différents quand à leur susceptibilité à tel ou tel effet secondaire. Qui plus est, les médicaments diffèrent par leur effet sur les facteurs de risque, l'atteinte des organes cibles et différents événements spécifiques d'une cause, et ils ont un profil de protection spécifique dans certains groupes de patients. La sélection d'un médicament donné, seul ou en association, reste donc indispensable, ou au moins souhaitable suivant les circonstances.

**Dans un scénario général, le choix ou**

**au contraire le rejet d'un médicament prend en compte les aspects suivants:**

- 1) une expérience antérieure du patient, favorable ou défavorable, avec une classe de médicament donnée, tant pour la baisse de pression artérielle que pour d'éventuels effets secondaires;
- 2) les effets connus du médicament sur les facteurs de risque, par rapport au profil de risque de ce patient;
- 3) la présence d'une atteinte des organes cibles, d'une maladie cardiovasculaire avérée, d'une néphropathie ou d'un diabète, qui peuvent tirer bénéfice d'une classe plus que d'une autre;
- 4) la présence d'autres pathologies, qui peuvent limiter l'usage d'une classe particulière d'antihypertenseur;
- 5) le risque d'une interaction avec d'autres médicaments reçus par le patient pour une autre affection;
- 6) le coût du médicament, pour le patient lui-même ou pour son prestataire. Néanmoins, les considérations de coût ne doivent jamais prendre le pas sur celles d'efficacité, de tolérance, et de prévention. Le médecin doit privilégier les médicaments de longue durée d'action, capables d'abaisser efficacement la pression artérielle sur 24 heures avec une prise unique. En effet, la simplification du traitement améliore l'observance [584], tandis que le contrôle sur 24 heures est d'une valeur pronostique importante, en sus du contrôle de la pression artérielle au cabinet médical [88]. Les médicaments de longue durée d'action rendent de plus l'effet antihypertenseur plus homogène, et limitent la variabilité tensionnelle [585].

Les critères listés dans cette section permettent de choisir un médicament ou une combinaison spécifique chez

## 12. Position ESH/ESC : Monothérapie vs association

12

- Quel que soit le médicament, la monothérapie ne permet un contrôle satisfaisant de la pression artérielle que dans un nombre limité de cas.
- L'usage d'une association est nécessaire chez la majorité des patients. Il existe un large choix d'associations efficaces et bien tolérées.
- Le traitement de première intention peut faire appel à une monothérapie ou à une association à faible dose, avec augmentation ultérieure des doses si nécessaire (Figures 3 et 4).
- Une monothérapie est indiquée si la pression artérielle est modestement élevée et si le risque cardiovasculaire est faible ou modéré. Une association d'emblée est préférable si la pression artérielle initiale est de grade 2 ou 3, ou si le risque cardiovasculaire est élevé ou très élevé (Figure 3).
- Les associations fixes simplifient le traitement et favorisent l'observance.
- Chez certains patients, le contrôle n'est pas obtenu en bithérapie, et un troisième ou un quatrième médicament peuvent être nécessaires.
- Dans les hypertensions non compliquées et chez les sujets âgés, l'instauration du traitement doit être progressive. Chez les hypertendus à plus haut risque, la pression cible doit être atteinte plus rapidement, d'où l'utilité d'une association d'emblée avec ajustement rapide des doses.

nombre de patients. Les situations en faveur ou en défaveur, voire contre-indiquant certains médicaments sont listées en détail dans les *tableaux 6 et 7*, et dans l'*encadré 11*. Les approches thérapeutiques spécifiques dans certaines situations ou groupes de patients sont discutées plus en détail dans la *section 7*.

Dans le choix initial d'un médicament ou pour une modification ultérieure, une attention particulière doit être portée aux effets secondaires, même s'ils sont purement subjectifs, dans la mesure où ils représentent la cause la plus importante de mauvaise observance [584,586]. Des effets indésirables ne sont pas totalement évitables durant un traitement antihypertenseur puisqu'ils ont une composante psychologique, et sont au reste rapportés également sous placebo [291]. Il n'en reste pas moins que tous les efforts doivent être faits pour limiter ces effets, et préserver au

mieux la qualité de vie, en changeant de produit si nécessaire, et en évitant toute augmentation de dose inutile. Les effets secondaires des diurétiques thiazidiques, des bêtabloquants, et des antagonistes calciques sont dose-dépendants, ce qui n'est pas le cas pour les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [587].

### 6.2.2 La monothérapie (Encadré 12)

Le traitement peut être débuté avec un seul médicament, prescrit à faible dose. Si la pression artérielle n'est pas contrôlée, l'on peut utiliser le même médicament à dose pleine ou changer de classe (dans ce cas, il faut utiliser d'abord une faible dose, puis la dose pleine). Le changement de classe s'impose si le premier médicament n'a eu aucun effet antihypertenseur, ou s'il a induit des effets indésirables gênants.

Cette approche par « monothérapie séquentielle » permet de trouver le médicament le plus adapté à chaque patient en termes d'efficacité et de tolérance. Néanmoins, et même si le « taux de répondeurs » (diminuant la PAS  $\geq$  20 mmHg et la PAD de plus de 10 mmHg) est de l'ordre de 50 % pour la plupart des médicaments [588], la capacité d'un médicament en monothérapie à obtenir la pression cible ( $<$  140/90 mmHg) ne dépasse pas 20-30 % sur l'ensemble de la population hypertendue, sauf si l'hypertension est de grade 1 [589,590]. De plus cette procédure séquentielle est laborieuse, et frustrante autant pour le patient que pour le médecin, elle est source de mauvaise observance et retarde fâcheusement le contrôle chez les patients à haut risque. Des espoirs certains sont placés dans la pharmacogénomique, qui dans l'avenir pourrait identifier le médicament ayant les meilleures chances d'efficacité chez un individu. La recherche dans ce domaine devrait être encouragée.

### 6.2.3 Le traitement combiné

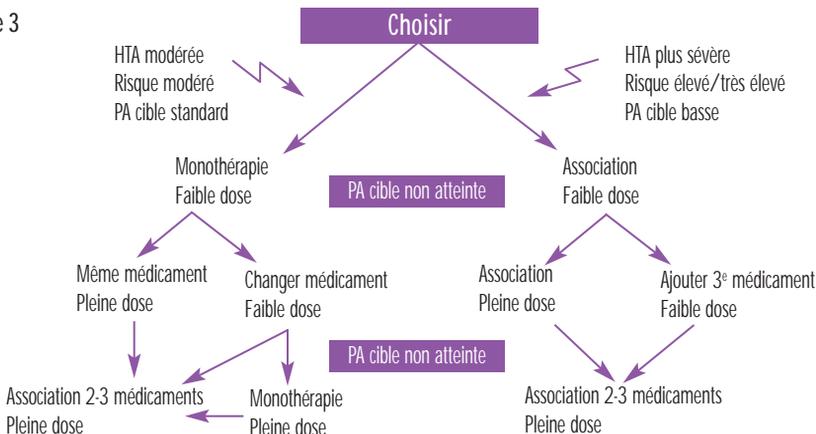
(Encadré 12)

Dans la plupart des essais, deux médicaments ou plus ont été associés pour réduire efficacement la pression artérielle et atteindre la cible prédéterminée. L'usage d'associations est encore plus souvent nécessaire chez les diabétiques, les néphropathes, les patients à haut risque, et en général chaque fois que l'objectif tensionnel assigné est plus bas [311]. Par exemple, dans un essai à grande échelle récent chez des hypertendus à haut risque, 9/10 patients ont eu besoin de deux médicaments ou plus pour ramener leur pression artérielle au-dessous de 140/90 mmHg [330].

Dans la recommandation ESH/ESC de 2003 [3], il était conseillé de ne pas regarder la bithérapie seulement comme l'étape suivante souvent nécessaire après avoir essayé une monothérapie, mais de la considérer comme une alternative à la monothérapie en première intention (Figure 3).

**L'inconvénient évident d'une bithérapie de première intention est qu'elle**

Figure 3



expose quelques patients à un médicament peut-être inutile. Les avantages, en revanche, sont que :

1) en utilisant une association, les deux composants peuvent être donnés à faible dose, ce qui a de bonnes chances d'être mieux toléré qu'une monothérapie à pleine dose ;

2) cette attitude permet d'éviter la frustration de vains tâtonnements chez des patients à pression artérielle très élevée ou avec une atteinte des organes cibles ;

3) de nombreuses associations fixes sont disponibles, permettant d'administrer les deux médicaments en un seul comprimé, simplification qui optimise l'observance ;

4) débuter le traitement avec une bithérapie peut permettre d'atteindre la valeur cible plus rapidement. Ceci peut être très important chez les patients à haut risque. Ainsi dans l'étude VALUE la baisse de pression plus importante (-3,8/-2,2 mmHg) observée dans le groupe amlodipine *versus* groupe valsartan dans les six premiers mois s'est accompagnée d'une différence dans la survenue d'événements cardiovasculaires en faveur du groupe le plus efficacement traité [335]. Une bithérapie doit donc être envisagée en première intention surtout lorsque le risque cardiovasculaire est élevé, c'est-à-dire chez les patients à pression artérielle très haute (plus de 20 mmHg de PAS ou 10 mmHg de PAD au-dessus du seuil), ou lorsqu'une pression moins élevée est accompagnée de multiples facteurs de risque, d'une atteinte des organes cibles, d'un diabète, d'une néphropathie, ou d'une maladie cardiovasculaire.

Dans toutes ces circonstances une baisse importante de la pression artérielle est nécessaire (du fait des valeurs initiales

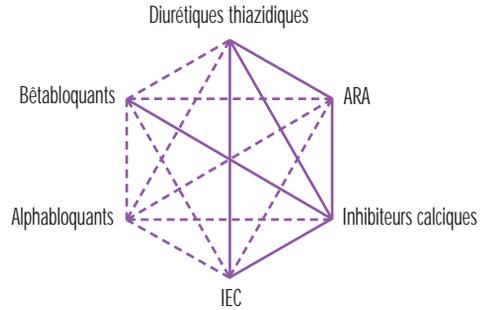


Figure 4 – Associations possibles entre différentes classes d'antihypertenseurs. Les associations les plus favorables sont représentées en lignes continues. Les classes médicamenteuses sont celles ayant fait la preuve d'un bénéfice dans des études contrôlées.

élevées et/ou d'une cible plus basse), et n'a guère de chances d'être obtenue avec une monothérapie.

Les antihypertenseurs de différentes classes peuvent être associés si :

- 1) ils ont des mécanismes d'action différents et complémentaires ;
- 2) l'effet antihypertenseur de l'association est supérieur à celui de chacun des composants ;
- 3) l'association a un profil de tolérance favorable, les mécanismes d'action complémentaires réduisant les effets indésirables de chaque composant. Les associations suivantes ont fait la preuve d'une bonne efficacité et tolérance, et ont été utilisées avec des résultats favorables dans des essais contrôlés. Elles sont indiquées par des lignes continues sur la *figure 4*.

- Diurétique thiazidique et IEC
- Diurétique thiazidique et antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
- Antagoniste calcique et IEC
- Antagoniste calcique et antagoniste

des récepteurs de l'angiotensine

- Antagoniste calcique et diurétique thiazidique
- Bêta-bloquant et antagoniste calcique

L'association d'un diurétique thiazidique et d'un bêta-bloquant est classique, et elle a fait ses preuves dans de nombreux essais contrôlés, contre placebo ou un autre traitement actif. Néanmoins, il est maintenant prouvé que ces médicaments ont des effets dysmétaboliques, qui sont majorés par leur association (*Sections 4.4.5 et 4.5.5*). Aussi cette association, qui demeure une alternative valable, doit être évitée chez les patients porteurs d'un syndrome métabolique et lorsque le risque de diabète incident est élevé. L'association d'un thiazidique et d'un épargnant du potassium (amiloride, triamterène, spironolactone) est largement utilisée depuis de nombreuses années pour éviter la fuite potassique liée aux thiazidiques, elle pourrait réduire l'incidence de la mort subite [591], et limiter l'intolérance au glucose induite par l'hypokaliémie [592, 593]. L'association d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et d'un IEC a été l'objet de plusieurs études récentes. Bien que ces médicaments interfèrent avec le même mécanisme physiologique – mais à des niveaux différents –, leur association permettrait une réduction un peu plus prononcée de la pression artérielle et un effet antiprotéinurique plus marqué que celui de chaque composant individuel, dans les néphropathies diabétiques ou non [446, 594]. Cette association pourrait aussi réduire la mortalité dans l'insuffisance cardiaque [595]. Il a été suggéré que le bénéfice de cette association ne serait pas supérieur à

celui d'une dose maximale de chacun des composants [449, 596], ce point n'est pas clair actuellement, mais devrait être clarifié par les résultats de l'**étude ONTARGET** [339]. D'autres associations sont possibles, mais elles sont d'usage moins répandu et les preuves de leur efficacité sont plus limitées. Certaines d'entre elles sont indiquées par des lignes pointillées sur la *figure 4*.

L'association de deux médicaments dans le même comprimé, habituellement à faible dose mais parfois à doses pleines, est maintenant largement répandue. C'est, particulièrement, le cas d'associations thiazide-antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, IEC-thiazide, IEC-antagoniste calcique, et thiazide-épargnant du potassium. Même si la dose fixe de ces associations limite la flexibilité de la titration, elles réduisent le nombre de comprimés à absorber, ce qui est bénéfique à l'observance [584, 597]. Les associations fixes peuvent venir se substituer à une combinaison libre ayant fait la preuve de son efficacité mais, à dose faible, elles peuvent représenter un traitement de première intention si indiqué. Il faut souligner qu'une bithérapie n'obtient pas toujours un contrôle adéquat de la pression artérielle, et que certains patients nécessitent trois voire quatre médicaments, particulièrement les diabétiques et autres hypertendus compliqués. Des informations supplémentaires devraient être apportées, lorsqu'elle sera terminée, par l'**étude ACCOMPLISH** [598], qui compare l'effet sur la morbidité cardiovasculaire d'un traitement initié avec l'association d'une dose fixe d'un IEC avec un antagoniste calcique ou un diurétique.

# 7. Approche thérapeutique dans des situations particulières

## 7.1 Le sujet âgé (Encadré 13)

Le traitement antihypertenseur réduit la morbidité cardiovasculaire des sujets âgés, que leur hyperten-

sion soit systolodiastolique ou systolique isolée [294, 471]. Ce bénéfice a été montré par un grand nombre d'essais contrôlés incluant des patients de 60 à 70 ans ou plus. Une méta-analyse

### *Recommandation 13*: Traitement antihypertenseur chez le sujet âgé

13

- Les essais contrôlés, chez les sujets âgés de 60 ans et plus, avec une hypertension systolodiastolique ou systolique isolée ont montré que le traitement antihypertenseur permet une réduction importante de la morbidité cardiovasculaire.
- Le traitement peut être débuté avec un diurétique thiazidique, un antagoniste calcique, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, un IEC ou un bêtabloquant, suivant les recommandations générales. Les essais spécifiquement consacrés au traitement de l'hypertension systolique isolée ont montré un bénéfice avec les thiazidiques et les antagonistes calciques, mais les analyses en sous-groupes d'autres essais ont aussi montré un bénéfice des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine.
- La posologie initiale et l'augmentation des doses doivent être plus modérées car le risque d'effets indésirables est plus important, surtout chez les sujets très âgés et fragiles.
- La cible de pression artérielle est la même que chez les sujets plus jeunes, < 140/90 mmHg voire plus bas si la tolérance est bonne. Deux médicaments ou plus sont souvent nécessaires chez les sujets âgés pour obtenir le contrôle, et une réduction de la PAS au-dessous de 140 mmHg peut être très difficile à obtenir.
- Le choix des médicaments doit être adapté aux facteurs de risque, à l'atteinte des organes cibles et aux pathologies associées, cardiovasculaires ou non, fréquentes chez ces sujets. Le risque d'hypotension orthostatique est accru, la pression artérielle doit donc être systématiquement mesurée et aussi en position debout.
- Chez les sujets âgés de plus de 80 ans, les preuves de l'effet bénéfique du traitement sont moins solidement établies. Néanmoins, il n'y a aucune raison pour interrompre un traitement efficace et bien toléré quand le patient atteint 80 ans.

de ces essais a montré une réduction des événements cardiovasculaires fatals ou non, et des AVC, même chez des patients âgés de 80 ans et plus, bien que la mortalité globale de ces derniers ne soit pas réduite [599]. Un effet favorable sur la morbidité, mais non sur la mortalité a été confirmé chez les sujets très âgés par l'étude pilote HYVET [600].

Les essais contrôlés ayant montré un effet bénéfique du traitement anti-hypertenseur *versus* placebo ou l'absence de traitement chez les sujets âgés porteurs d'une hypertension systolodiastolique ont utilisé un bêtabloquant ou un diurétique comme traitement de première intention [281, 282, 287, 288]. Une méta-analyse récente suggère que, chez ces sujets, les bêta bloquants pourraient avoir un effet préventif moindre que les diurétiques, encore que ces deux médicaments aient été associés chez de nombreux patients [601]. Dans les essais portant sur l'hypertension systolique isolée, les médicaments de première intention étaient un diurétique [280] ou un inhibiteur calcique de type dihydropyridine [284]. Le traitement a été débuté également avec une dihydropyridine dans deux essais chinois, l'un dans des hypertensions systolodiastoliques [285], l'autre dans des hypertensions systoliques isolées [286]. Dans ces deux essais l'allocation de la thérapeutique a été alternée et non randomisée. Dans tous ces essais, le traitement actif s'est avéré supérieur au placebo ou à l'absence de traitement. D'autres classes de médicaments ont été utilisées dans des essais comparant les « nouveaux » aux « anciens » médicaments.

**L'essai STOP-2** [314] a trouvé une incidence d'événements cardiovasculaires identique chez les sujets recevant un antagoniste calcique, un IEC, ou un traitement conventionnel par diurétique, ou bêtabloquant.

**L'étude ALLHAT** [322] a trouvé qu'un diurétique, un bloqueur calcique ou un IEC avaient le même effet sur les événements cardiovasculaires dans le sous-groupe de patients âgés de plus de 65 ans.

**L'étude LIFE** [332] a montré, chez des patients âgés de 55 à 80 ans avec HVG, une meilleure réduction des événements cardiovasculaires (particulièrement les AVC) avec le losartan, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, qu'avec l'aténolol, bêtabloquant. Ceci était vrai également pour les hypertensions systoliques isolées [602].

**SCOPE** [307] a montré une réduction des AVC non fatals chez des patients âgés de 70 ans ou plus, avec un traitement comportant du candésartan, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, par comparaison au groupe dont le traitement ne comportait pas ce médicament. Une analyse du sous-groupe de SCOPE composé des patients porteurs d'une hypertension systolique isolée a montré une réduction significative de 42 % de l'incidence des AVC chez les patients recevant du candésartan [603].

Il apparaît donc, chez les sujets âgés, un bénéfice prouvé avec au moins un représentant de plusieurs classes d'antihypertenseurs, à savoir les diurétiques, les antagonistes calciques, les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine. Il n'y a

donc pas de stratégie thérapeutique privilégiée dans une tranche d'âge donnée [344].

L'initiation d'un traitement anti-hypertenseur chez un sujet âgé doit suivre les recommandations générales. Avant et pendant le traitement, la pression artérielle doit toujours être mesurée en position assise puis debout, en raison d'un risque accru d'hypotension orthostatique, qui peut être aggravée par les médicaments [604]. Les patients âgés ont, plus souvent que les jeunes, d'autres facteurs de risque, une atteinte des organes cibles, ou une pathologie associée, cardiovasculaire ou non. Le choix du médicament de première intention doit donc être adapté aux caractéristiques propres à chaque individu. Chez nombre de ces patients, deux médicaments ou plus seront nécessaires, car il est particulièrement difficile chez le sujet âgé d'abaisser la PAS au-dessous de 140 mmHg [492, 605].

La PAD optimale à atteindre sous traitement n'est pas clairement établie. Dans une **analyse post-hoc de SHEP**, la PAD sous traitement a été étudiée chez des patients porteurs d'une HTA systolique isolée [606]. Il a été conclu qu'une PAD sous traitement de moins de 70 mmHg identifie un groupe à haut risque dont le pronostic est défavorable, plus encore si elle est inférieure à 60 mmHg. Les auteurs ont suggéré qu'il pourrait s'agir d'un surtraitement. Néanmoins, dans l'**essai Syst-Eur**, aucun effet négatif n'était apparent jusqu'à des PAD de 55 mmHg (il y avait trop peu de données pour des valeurs plus basses), sauf en cas de maladie coro-

naire préexistante [607]. De plus, dans le même essai, une PAD basse était associée à une mortalité non cardiovasculaire accrue, même dans le groupe placebo, ce qui suggère que cet effet d'une PAD basse n'est pas lié à un traitement excessif. Une surmortalité cardiovasculaire et non cardiovasculaire en cas de PAD et PAS plus basses que 60 et 120 mmHg respectivement, a été rapportée dans une méta-analyse portant sur plusieurs milliers de patients [487]. Il pourrait donc s'agir d'un effet inverse, c'est-à-dire qu'un risque initialement élevé pourrait être associé à une sensibilité excessive de la pression artérielle au traitement et non l'inverse.

De nouvelles études sont nécessaires pour déterminer jusqu'où la pression artérielle peut être réduite sans risque chez les sujets âgés, et en particulier quel niveau de PAD est acceptable lorsque l'on recherche le meilleur contrôle thérapeutique possible d'une HTA systolique isolée.

## 7.2 Le diabète

(Encadrés 14 et 15)

Il est deux formes différentes de diabète : celui de « type 1 » survient généralement chez des sujets jeunes, et consiste en une destruction des cellules bêta, avec une carence insulinaire. Le diabète de « type 2 », plus fréquent à un âge moyen ou élevé, est caractérisé par une incapacité de l'insuline à augmenter le transfert du glucose à travers les membranes des cellules musculaires striées, encore qu'une carence insulinaire puisse aussi survenir [168]. Le diabète de type 2 est de loin le plus fréquent,

**Recommandation 14 :****Traitement antihypertenseur  
chez les diabétiques**

- Chaque fois que possible, des règles hygiéno-diététiques sérieuses doivent être encouragées chez tout diabétique, avec dans le type 2 une attention particulière à la perte de poids et à la restriction de l'apport sodé.
- La pression artérielle cible doit être inférieure à 130/80 mmHg, et le traitement médicamenteux doit être instauré pour une pression artérielle encore dans la zone « normale haute ».
- Tous les antihypertenseurs peuvent être utilisés, pour autant qu'ils soient efficaces et bien tolérés. Une plurithérapie est très souvent indispensable.
- La baisse de la pression artérielle a un effet protecteur sur l'apparition et la progression de l'atteinte rénale. Une protection plus importante encore peut être apportée par un bloqueur du système rénine-angiotensine (IEC ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine).
- Un bloqueur du système rénine-angiotensine doit faire partie du traitement, et c'est le traitement qui doit être privilégié si une monothérapie est suffisante.
- La présence d'une microalbuminurie doit faire instaurer un traitement même pour une pression artérielle dans la zone normale haute. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine ont une action antiprotéinurique marquée, ce sont donc les médicaments de premier choix.
- La stratégie thérapeutique doit comprendre une action sur tous les facteurs de risque, y compris l'usage d'une statine.
- Du fait du risque accru d'hypotension orthostatique, la pression artérielle en position debout doit être vérifiée.

10 à 20 fois plus que le type 1, et il est associé à une hypertension dans 70 à 80 % des cas [453].

Il a été clairement établi que la coexistence d'une hypertension et d'un diabète (quel qu'en soit le type) augmente de manière conséquente le risque de développer une néphropathie et d'autres atteintes des organes cibles, et qu'elle conduit à une incidence bien plus élevée d'AVC, de maladie coronaire, d'insuffisance cardiaque, d'artériopathie périphérique, et de mortalité cardiovasculaire [454]. Comme dit dans la *section 3.6.3*, la présence d'une microalbuminurie est un marqueur précoce de l'atteinte rénale [245] et indique un risque cardiovasculaire augmenté [178, 186, 248]. Les données sur une protection cardiovasculaire par un traitement antihypertenseur dans le diabète de type 1 sont limitées. En revanche, il est prouvé qu'un traitement conventionnel et par IEC retarde la progression de la néphropathie [434, 608].

Les éléments discutés dans la *section 4.4* ne laissent aucun doute sur le fait que chez le diabétique de type 2, l'abaissement de la pression artérielle a un effet remarquable de protection cardiovasculaire, quel que soit le(s) médicament(s) utilisé(s) [296, 609]. Les études *versus* placebo ont donné des résultats positifs avec des diurétiques (souvent associés à un bêtabloquant), des inhibiteurs calciques et des IEC. Il est légitime d'en conclure que même chez les diabétiques, un bénéfice cardiovasculaire est largement tributaire de l'abaissement de la pression artérielle.

Une méta-analyse récente suggère qu'une cible de pression artérielle

plus basse peut entraîner un bénéfice cardiovasculaire plus élevé encore chez les diabétiques de type 2 que chez les non diabétiques [296]. La recommandation de débiter le traitement pour une pression artérielle encore dans la zone normale haute, et de l'abaisser jusqu'à 130/80 mmHg, est justifiée par les données discutées dans les *sections 5.1 et 5.2*. Les preuves sont moins claires qu'un niveau plus bas de pression artérielle retarde la néphropathie diabétique (*Section 4.5.4*).

Plusieurs études contrôlées ont cherché à savoir si dans le diabète de type 2 certains antihypertenseurs disposaient d'une action néphroprotectrice spécifique, qui pourrait améliorer la protection liée à la baisse de la pression artérielle *per se*. Comme dit dans la *section 4.5.4*, il a été démontré que les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et les IEC exercent une protection supérieure, particulièrement manifeste dans la prévention et la réduction de la protéinurie et de la microalbuminurie.

**En conclusion**, il est recommandé chez les patients diabétiques de type 2, d'abaisser la pression artérielle, chaque fois que possible, au-dessous de 130/80 mmHg. Des mesures hygiéno-diététiques intensives doivent être mises en place, en portant une attention particulière aux mesures qui favorisent une perte de poids (restriction calorique et exercice physique). En effet, le surpoids et l'obésité sont communs chez les diabétiques de type 2, et la réduction pondérale est associée à un certain degré de baisse de la pression artérielle et d'amélioration de la tolérance au glucose [168].

### Recommandation 15:

#### Traitement antihypertenseur chez les patients avec atteinte rénale

- La dysfonction ou l'insuffisance rénale sont associées à un risque très élevé d'événements cardiovasculaires.
- Pour limiter la progression d'une dysfonction rénale, deux conditions sont indispensables :
  - a) un contrôle strict de la pression artérielle (< 130/80 mmHg, et même plus bas si la protéinurie est > 1 g/24 heures), et
  - b) une réduction de la protéinurie à une valeur aussi basse que possible.
- Pour atteindre la pression artérielle cible, une association de plusieurs antihypertenseurs (y compris un diurétique de l'anse) est habituellement nécessaire.
- Pour réduire la protéinurie, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, un IEC, ou l'association des deux, est nécessaire.
- Les données sur une action spécifique des bloqueurs du système rénine-angiotensine dans la prévention de la néphrosclérose chez les hypertendus non diabétiques et non protéinuriques sont contradictoires, sauf peut-être chez les Afro-Américains. Néanmoins, l'inclusion d'un médicament de ce type dans la plurithérapie requise par ces patients est logique.
- Une stratégie thérapeutique globale (antihypertenseurs, statine, antiagrégant plaquettaire) est habituellement indiquée, chez les patients ayant une atteinte rénale, en raison du risque cardiovasculaire extrêmement élevé chez eux.

Un traitement antihypertenseur doit être envisagé dès le niveau normal-haut de pression artérielle, et s'il existe

une microalbuminurie [319, 473-475]. Tous les antihypertenseurs peuvent être utilisés, sans perdre de vue qu'un contrôle convenable de la pression artérielle peut être particulièrement difficile chez ces sujets, et que deux médicaments ou plus sont souvent nécessaires. Les bêtabloquants et les diurétiques thiazidiques ne sont pas les médicaments de premier choix, car ils peuvent majorer l'insulinorésistance et conduire à une augmentation de dose des anti-diabétiques [316, 331].

Les données dont nous disposons indiquent qu'en cas de microalbuminurie ou de néphropathie diabétique, le traitement doit débiter par – ou comprendre – un médicament inhibant le système rénine-angiotensine. La démonstration récente de ce qu'un IEC permet de prévenir l'apparition d'une microalbuminurie chez le diabétique de type 2 [432] conduit à recommander l'usage d'un IEC également en prévention primaire de la néphropathie.

L'usage de médicaments hypolipémiants est aussi à considérer du fait des résultats de l'étude **CARDS**, qui ont montré un bénéfice important d'un contrôle strict des lipides [610].

### 7.3 La maladie cérébrovasculaire (Encadré 16)

#### 7.3.1 AVC et AIT

La recommandation 2003 de l'ESH/ESC présentait déjà des preuves de ce qu'un traitement antihypertenseur est bénéfique chez les sujets ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT. Ces preuves provenaient essentiellement

de deux études en double aveugle, contrôlées *versus* placebo (**PATS**, avec le diurétique indapamide [289] et **PROGRESS** avec l'IEC périndopril souvent associé à l'indapamide [283]), l'une et l'autre ayant montré une réduction de quelque 30 % des récurrences d'AVC chez les patients traités. Ces deux essais font état d'un bénéfice aussi bien chez les patients hypertendus au départ que ceux normotendus. Une tendance à un effet bénéfique d'un IEC *versus* placebo a été également observée dans un sous-groupe de patients de l'étude **HOPE** avec un antécédent d'AVC [611]. Par conséquent la réduction de la pression artérielle est une mesure efficace de prévention secondaire chez les patients atteints d'une maladie cérébrovasculaire, même si leur pression artérielle initiale est inférieure à 140/80 mmHg, comme il a été discuté dans la *section 5.1*.

Depuis la publication de la recommandation 2003, de nouvelles données sont apparues, confortant le rôle d'un traitement antihypertenseur chez les patients avec une maladie cérébrovasculaire. Une analyse complémentaire de **PROGRESS** a montré que ce bénéfice concerne les AVC ischémiques aussi bien qu'hémorragiques [283], et que l'importance de l'effet est proportionnel à la baisse de la pression artérielle [480]. En effet, l'association de périndopril et d'indapamide a abaissé la pression artérielle de 12,3 mmHg et l'incidence des AVC de 43 % (36 % ischémiques et 76 % hémorragiques), tandis que le périndopril seul n'entraînait qu'une baisse minimale de la

pression artérielle et une réduction non significative (5 %) de l'incidence d'AVC. Le niveau auquel il conviendrait d'abaisser la pression artérielle pour obtenir un bénéfice optimal chez les patients ayant eu un AVC ou un AIT n'est pas bien déterminé, mais cette **analyse post-hoc de PROGRESS** [480] suggère une cible de moins de 130 mmHg de PAS.

Des données sur l'usage des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine se sont également accumulées. **L'analyse en sous-groupes de SCOPE** a montré une réduction significative des AVC et des événements cardiovasculaires chez les patients ayant un antécédent d'AVC et recevant du candésartan *versus* un traitement standard plus placebo [612]. Ainsi que nous l'avons indiqué dans la *section 4.4.4*, dans **l'étude MOSES** [333] chez des hypertendus avec un antécédent d'événement cérébrovasculaire, l'incidence d'événements cardiovasculaires a été 31 % moindre avec l'éprosartan, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, qu'avec la nitrendipine, antagoniste calcique. En revanche, la diminution d'incidence des récurrences d'AVC (12 %) n'a pas été statistiquement significative. Dans l'ensemble, autant le rôle d'une réduction de la pression artérielle est sans ambiguïté, autant une efficacité spécifique de telle ou telle classe médicamenteuse en prévention de la récurrence d'AVC reste à prouver.

Les données sur le degré souhaitable et le meilleur moyen d'abaisser la pression artérielle lors d'un AVC aigu sont limitées. Des arguments anecdotiques et des considérations physio-

### Recommandation 16 :

#### Traitement antihypertenseur chez les patients ayant une atteinte cérébrovasculaire

- Chez les patients ayant un antécédent d'AVC ou d'AIT, le traitement antihypertenseur réduit fortement le risque de récurrence, et diminue le risque associé d'événements cardiovasculaires.
- Le traitement est bénéfique chez les patients hypertendus et ceux dont la pression artérielle est dans la zone normale- haute. La cible de pression artérielle est < 130/80 mmHg.
- Les essais ont montré que le bénéfice dépend pour l'essentiel de la baisse de pression artérielle en soi, par conséquent toutes les classes de médicaments et toutes les associations rationnelles peuvent être utilisées. Les données proviennent largement d'études ayant utilisé un IEC ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, associé ou ajouté à un traitement diurétique et conventionnel. Pour autant, un effet cérébroprotecteur spécifique de ces médicaments reste à démontrer.
- Il n'y a, actuellement, aucune preuve d'un effet bénéfique de l'abaissement de la pression artérielle lors d'un AVC aigu. Jusqu'à de plus amples informations, un traitement antihypertenseur ne doit être débuté qu'après stabilisation de la situation clinique, généralement quelques jours après l'accident. Des investigations supplémentaires sont nécessaires dans ce domaine, car un déclin cognitif est présent, chez 15 %, et une démence, chez 5 % des sujets âgés de 65 ans ou plus.
- Dans les études observationnelles, le déclin cognitif et l'incidence de démence sont liés aux valeurs de pression artérielle. Il existe des arguments pour penser que l'un et l'autre peuvent être quelque peu ralentis par un traitement antihypertenseur.

pathologiques suggèrent qu'une réduction rapide de la pression artérielle lors d'un AVC aigu peut conduire à une sous-perfusion de la zone de pénombre et à une extension des lésions, du fait d'une perte de l'autorégulation (particulièrement, dans et autour, de la zone d'infarctus ou d'hémorragie) [613].

Néanmoins, dans un essai récent sur 339 patients hypertendus, l'administration de candésartan dès le jour suivant l'AVC a, fortement et significativement, réduit la mortalité à 12 mois et le nombre des événements cardiovasculaires [614]. Comme le candésartan était administré aux deux groupes thérapeutiques, à l'exception des quelques premiers jours où un seul groupe le recevait, il peut s'agir soit d'un effet protecteur indépendant de la pression artérielle, soit d'un effet protecteur lié à une baisse plus précoce de la pression artérielle. D'autres études contrôlées sont nécessaires pour clarifier ce point, quelques-unes sont en cours [615, 616].

Dans l'immédiat, il convient de rester très prudent en réduisant la pression artérielle dans les heures suivant un AVC, sans oublier que l'hypertension souvent observée dans cette circonstance tend à s'amender spontanément dans les jours qui suivent [614]. D'un autre côté, des hypertensions très sévères peuvent menacer le pronostic vital, chez ces patients déjà fragilisés, et une réduction rapide de la pression artérielle demeure indispensable en cas d'œdème pulmonaire, de dissection aortique ou d'un infarctus myocardique récent. Mais dans tous les cas, la baisse de

pression doit être progressive et soigneusement surveillée.

### 7.3.2 Déclin cognitif et démence

Diverses études d'observation ont montré que l'hypertension est associée à un déclin cognitif, et que certaines formes de démences sont plus fréquentes chez les hypertendus ou les sujets ayant un antécédent d'hypertension que chez les normotendus [270-272]. L'hypertension est, en effet, connue pour conduire à des lésions des petits vaisseaux, responsables d'infarctus lacunaires et de lésions de la substance blanche, ces deux éléments étant plus fréquents chez les hypertendus et associés à une perte cognitive [270, 617-620].

Autant les preuves sont formelles de ce que la réduction de la pression artérielle est associée à une diminution du risque d'AVC, autant l'influence de cette baisse est moins claire sur les formes plus subtiles de maladie cérébrovasculaire comme les lésions de la substance blanche, le déclin cognitif et la progression vers une démence. Dans la *section 4.5.3* nous avons discuté les résultats des essais de traitement antihypertenseur, en général *versus* placebo, sur diverses fonctions cognitives, à l'aide d'une méta-analyse récente [406]. Dans l'ensemble, une baisse de pression artérielle améliore discrètement la performance cognitive et la mémoire, mais pas la capacité d'apprentissage.

Actuellement, un déclin cognitif chez un hypertendu peut être considéré comme une indication à abaisser la pression artérielle, mais d'autres

recherches sont nécessaires car les preuves sont bien préliminaires. Un déclin cognitif existe chez 15 % des sujets de plus de 65 ans avec une prévalence de démence de 5 %, atteignant 25 % après 85 ans [621].

#### 7.4 Maladie coronaire et insuffisance cardiaque

(Encadré 17)

Les patients coronariens ont souvent (ou ont eu) une pression artérielle élevée [622]. Après un infarctus, le risque d'un événement coronaire fatal ou non est plus élevé si la pression artérielle est haute [623, 624]. Divers bêtabloquants, IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ont été testés dans des essais contrôlés immédiatement ou quelques jours après un infarctus, et le plus souvent une réduction significative de la morbi-mortalité cardiovasculaire a été observée [340, 341, 482, 483, 625]. Bien souvent ces études étaient conçues pour tester l'effet protecteur direct d'un médicament plutôt que l'effet de la baisse de pression artérielle, à tel point que dans quelques études les modifications de la pression artérielle ne sont même pas rapportées. Lorsqu'elles le sont, la pression artérielle est presque toujours plus basse chez les patients traités, si bien qu'il est difficile de faire la part entre ces modifications et un effet direct du médicament. Indépendamment du mécanisme, le bénéfice apporté par l'administration de l'un de ces antihypertenseurs en post-infarctus est clairement établi, surtout en cas de dysfonction systolique [482, 483, 625].

#### Recommandation 17:

### Traitement antihypertenseur chez les coronariens et insuffisants cardiaques

- Au décours d'un infarctus myocardique, l'administration précoce d'un bêtabloquant et d'un IEC ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, réduit l'incidence de la récurrence et la mortalité. Cet effet bénéfique peut être attribué aux propriétés spécifiques de ces médicaments, mais peut-être aussi à la modeste baisse de pression artérielle qu'ils entraînent.
- Le traitement antihypertenseur est bénéfique, chez les patients hypertendus et coronariens chroniques. Ce bénéfice peut être obtenu avec différents médicaments ou associations (y compris les antagonistes calciques), et il est lié à la baisse de pression. Cet effet a été prouvé également pour une pression artérielle initiale inférieure à 140/90 mmHg, avec une valeur cible de 130/80 mmHg ou moins.
- Chez les insuffisants cardiaques une hypertension est peu fréquente, mais un antécédent d'hypertension est commun. Le traitement antihypertenseur peut faire appel à un thiazide ou un diurétique de l'anse, de même qu'un bêtabloquant, un IEC ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, ou un antialdostérone ajouté au diurétique. Il est préférable d'éviter les inhibiteurs calciques sauf s'ils sont indispensables au contrôle tensionnel ou si une symptomatologie angineuse est associée.
- Une insuffisance cardiaque diastolique est fréquente, chez les patients ayant des antécédents d'hypertension, et elle est de mauvais pronostic. Il n'y a, à ce jour, aucune preuve d'un effet plus favorable d'une quelconque classe d'antihypertenseur.

Pour ce qui est des patients coronariens chroniques, les résultats de quatre études contrôlées *versus* placebo ont été résumés dans la *section 4.2*. Trois de ces essais [302-305], mais pas le quatrième [306], ont montré une amélioration du pronostic cardio-vasculaire associé à une baisse de la pression artérielle. Un rôle important d'une baisse de la pression artérielle chez les coronariens est conforté par une analyse *post-hoc* de l'étude INVEST qui a montré que, quel que soit le type de traitement, l'incidence des événements cardiovasculaires diminue rapidement avec la pression artérielle, et qu'elle est largement moindre chez les patients à pression artérielle normalisée [478]. Parmi les essais comparant diverses stratégies antihypertensives, l'étude INVEST a montré une incidence des événements coronaires et cardiovasculaires identique chez les patients traités par vérapamil (plus trandolapril si nécessaire) ou aténolol (plus hydrochlorothiazide) [330]. Cette constatation a été confortée par l'étude d'un sous-groupe de patients hypertendus coronariens dans ALLHAT, montrant une incidence des événements coronaires et cardiovasculaires identique sous traitement par chlortalidone, lisinopril ou amlodipine [322].

Ainsi, il apparaît que les patients coronariens tirent bénéfice d'un traitement antihypertenseur, et que le choix du médicament lui-même n'a guère d'influence sur ce bénéfice. En particulier, les publications indiquant que les inhibiteurs calciques pourraient être dangereux chez les coronariens ne sont pas fondées. À l'évidence il est prudent, chez ces patients, d'abaisser

la pression artérielle progressivement, et d'éviter une tachycardie.

Une augmentation de la pression artérielle n'est pas fréquente chez les insuffisants cardiaques avérés, du fait de l'altération de la pompe et de la diminution du débit cardiaque. Nombre d'essais contrôlés ont montré une amélioration de la survie ou une réduction du nombre d'hospitalisations par l'administration d'antihypertenseurs. Ce traitement peut consister en des diurétiques (thiazidiques ou de l'anse), des antialdostérones, et des IEC ou antagonistes des récepteurs de l'angiotensine associés à un diurétique (*Section 4*). En cas de résistance de l'hypertension à ce traitement, un inhibiteur calcique de type dihydropyridine peut être ajouté, surtout s'il existe un angor associé. Néanmoins, il est de plus en plus clair qu'une proportion importante des insuffisants cardiaques n'ont pas une dysfonction systolique, mais plutôt une « dysfonction diastolique » du ventricule gauche (*Section 3.6.1*). Un essai récent a montré un bénéfice modeste lié à l'administration d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine chez des insuffisants cardiaques à fonction systolique conservée [626], mais les preuves sont limitées et le bénéfice apporté par un traitement antihypertenseur dans cette forme fréquente d'insuffisance cardiaque demande confirmation. Des essais sont en cours pour répondre à cette question.

## 7.5 Fibrillation auriculaire

À l'échelle de la population, l'hypertension est le principal facteur de risque de fibrillation auriculaire [627]. À son tour la fibrillation auriculaire

majore le risque de morbidité cardiovasculaire d'un facteur 2 à 5, avec un risque élevé d'AVC embolique [628]. Une MVG augmentée et un élargissement de l'oreillette gauche ont été identifiés comme des déterminants indépendants de la survenue d'une fibrillation auriculaire [215]. Les hypertendus en fibrillation auriculaire doivent recevoir un traitement antihypertenseur intensif. Un contrôle strict de la pression artérielle doit être obtenu lorsque les patients reçoivent des anticoagulants, car les AVC et les accidents hémorragiques sont plus fréquents lorsque la PAS est au-dessus ou égale à 140 mmHg [629]. Si l'on en croit les résultats d'analyses *post-hoc* de deux essais récents [376-378], l'incidence de la fibrillation auriculaire pourrait être moindre, si l'on utilise des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (*Section 4.5.1*). Cet effet pourrait conduire à privilégier ces médicaments, des essais sont en cours pour confirmer sa validité.

Chez les patients ayant un antécédent de fibrillation auriculaire, deux études ont montré un taux de récurrence moindre, si l'on ajoute un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine à l'amiodarone [383, 384] (*Section 4.5.1*). Il s'agissait de deux études à relativement petite échelle, et ce bénéfice doit être confirmé par les plus larges études en cours avant de conseiller cette association en prévention secondaire de la fibrillation auriculaire. Néanmoins, jusqu'à preuve du contraire, il est logique de privilégier les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine chez les hypertendus avec un antécédent de fibrillation auriculaire.

Dans une méta-analyse des essais de prévention primaire et secondaire de la fibrillation auriculaire, les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ont diminué l'incidence de ces épisodes de manière identique chez les patients ayant une fibrillation auriculaire paroxystique et une insuffisance cardiaque congestive [630]. Ceci suggère que l'inhibition du système rénine-angiotensine, par l'une ou l'autre classe, est bénéfique. En cas de fibrillation auriculaire permanente, les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques non dihydropyridine (vérapamil et diltiazem) demeurent des classes importantes pour contrôler le rythme ventriculaire.

## 7.6 Néphropathie non diabétique

Avant l'apparition des antihypertenseurs, une atteinte rénale était fréquente chez les hypertendus essentiels. En 1955, Perera [631], dans une cohorte de 500 patients qu'il avait suivis jusqu'à leur décès, a rapporté que 42 % avaient une protéinurie et 18 % une insuffisance rénale. Dans cette étude, l'espérance de vie après l'apparition de l'atteinte rénale ne dépassait pas 5 à 7 ans. Depuis l'avènement des antihypertenseurs, les complications rénales de l'hypertension sont considérées comme rares. Néanmoins, depuis l'introduction de formules permettant d'estimer la clairance de la créatinine ou la filtration glomérulaire, il a été réalisé qu'une proportion non négligeable des hypertendus avait une altération de la fonction rénale, laquelle majore le risque cardiovasculaire [252].

Comme dit à la *section 4.5.4*, le

*Recommandation 18:***L'hypertension chez la femme****1. Traitement de l'hypertension chez la femme**

La réponse aux médicaments antihypertenseurs et les effets bénéfiques de la baisse de pression artérielle sont identiques, chez l'homme et chez la femme. Les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être évités chez la femme enceinte et celle prévoyant une grossesse, car ils ont un potentiel tératogène.

**2. Contraceptifs oraux**

Les contraceptifs oraux, même ceux faiblement dosés en œstrogène, exposent à un risque accru d'hypertension, d'AVC et d'infarctus du myocarde. La contraception purement progestative est une alternative possible pour les femmes hypertendues, mais son influence sur l'avenir cardiovasculaire n'a pas été encore suffisamment étudiée.

**3. Traitement substitutif de la ménopause**

Le seul bénéfice d'un tel traitement est une réduction de l'incidence des fractures osseuses et du cancer colique, contrebalancé, néanmoins, par un risque accru d'événements cardiovasculaires, d'AVC, de maladie thromboembolique, de cancer du sein, de pathologies vésiculaires et de démence. Ce traitement n'est pas recommandé au titre de protection cardiovasculaire chez la femme ménopausée.

**4. Hypertension au cours de la grossesse**

- Les désordres hypertensifs de la grossesse, surtout la prééclampsie, ont un effet défavorable sur le pronostic maternel et fœtal.
- Un traitement non médicamenteux (comportant une restriction des activités) doit être envisagé, chez les femmes enceintes, ayant une PAS à 140-149 mmHg ou une PAD 90-95 mmHg. Lors d'une hypertension gestationnelle (avec ou sans protéinurie) un traitement médicamenteux est indiqué pour un niveau de PA  $\geq$  140/90 mmHg. Des valeurs  $\geq$  170 pour la PAS ou  $\geq$  110 pour la PAD doivent être considérées comme des urgences, et requièrent une hospitalisation.
- Dans les hypertensions modestes, un traitement oral par la méthildopa, le labétalol, les antagonistes calciques ou (moins souvent) les bêtabloquants sont les médicaments de choix.
- Dans la prééclampsie avec œdème pulmonaire, les dérivés nitrés sont le meilleur traitement. Les diurétiques sont inadéquats car le volume plasmatique est déjà déficitaire.
- En urgence, le labétalol intraveineux, la méthildopa ou la nifédipine *per os* peuvent être utilisés. L'hydralazine n'est plus considérée comme le médicament de choix, car elle induit un excès d'effets indésirables. La perfusion intraveineuse de nitroprussiate de sodium peut être utile en cas de crise hypertensive, mais son usage doit être très bref.
- La supplémentation calcique, les huiles de poisson ou l'aspirine à faible dose ne sont pas recommandées dans l'hypertension de la grossesse. En revanche, l'aspirine à faible dose peut être utilisée de manière préventive chez les femmes ayant un antécédent de prééclampsie précoce.

niveau de preuve est suffisant pour recommander d'abaisser la pression artérielle au moins jusqu'à 120/80 mmHg chez de tels patients, tout, particulièrement, s'il existe une protéinurie. Dans plusieurs études, un blocage du système rénine-angiotensine s'est avéré supérieur à d'autres stratégies thérapeutiques pour retarder l'évolution de l'insuffisance rénale, et réduire la protéinurie et la microalbuminurie [318, 430, 442]. Il faut reconnaître que la même constatation n'a pas été faite dans d'autres études, comme ALLHAT [438], mais de toute manière une association de médicaments est habituellement nécessaire pour atteindre une cible basse de pression artérielle. Dans ces conditions, il est raisonnable de suggérer que l'association devrait comporter un IEC ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine, et que dans les rares cas où l'on peut se contenter d'une monothérapie, c'est un produit de ce type qu'il convient d'utiliser. Si la pression artérielle cible est atteinte mais qu'il persiste une protéinurie de plus de 1 g/24 heures (ou plus de 1 g/g de créatinine), le traitement doit être encore intensifié [632]. À cet égard, des données prometteuses ont été rapportées concernant l'association d'un IEC et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine [446,450], ou des doses élevées d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine [451, 452], pourvu que la créatinine et le potassium soient surveillés avec attention. Des données complémentaires sont encore nécessaires avant que cette attitude puisse être fermement recommandée.

## 7.7 L'hypertension chez la femme

(Encadré 18)

Typiquement, les femmes ont une PAS plus basse que les hommes dans les groupes d'âge de 30 à 44 ans [633]. En revanche, à partir de cet âge la PAS augmente plus avec l'âge chez les femmes que chez les hommes [634], si bien qu'à 60 ans et plus, les femmes ont une pression artérielle et une prévalence d'hypertension plus élevées que les hommes.

La relation continue entre la pression artérielle et le risque cardiovasculaire est identique entre sexes, exception faite d'une incidence absolue de maladie coronaire plus faible, chez les femmes jusqu'à un âge avancé [635]. Une méta-analyse sur données individuelles a montré que l'effet bénéfique d'un traitement antihypertenseur *versus* placebo est similaire dans les deux sexes [295]. Il n'a pas été rapporté de méta-analyse d'essais comparant différentes classes thérapeutiques entre sexes, mais la majorité des études ont trouvé une réduction du risque similaire, chez les hommes et chez les femmes, avec différentes stratégies thérapeutiques. Les seules exceptions sont l'étude ANBP 2 qui a trouvé, seulement chez les hommes, un effet plus favorable d'un traitement fondé sur l'énalapril par rapport à l'hydrochlorothiazide [327], et l'étude VALUE qui a montré, seulement chez les femmes, une efficacité supérieure de l'amlodipine comparée au valsartan sur la pression artérielle et sur la réduction des événements cardiovasculaires [636].

La recommandation la plus impor-

tante en matière de traitement antihypertenseur, chez la femme est d'éviter d'utiliser des médicaments potentiellement tératogènes durant la période d'activité génitale. Parmi les antihypertenseurs actuels, les IEC et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doivent être évités chez les femmes fertiles ou interrompus dès qu'une grossesse est connue.

### 7.7.1 Contraception orale

La prise de contraceptifs oraux augmente discrètement la pression artérielle chez la plupart des femmes, et cette augmentation atteint le seuil de l'hypertension chez environ 5 % d'entre elles [637, 638]. Le risque de complications cardiovasculaires est augmenté, essentiellement, chez les femmes de plus de 35 ans et chez les fumeuses [638]. L'hypertension induite par la contraception orale est habituellement modérée, et la pression artérielle revient à la normale dans les six mois qui suivent l'arrêt de la contraception.

Des données contradictoires ont été publiées sur l'induction possible d'une hypertension accélérée [639], et quelques études ont rapporté des néphropathies histologiquement prouvées, liées à la contraception en l'absence d'anomalie rénale préexistante [640].

L'on estime généralement que ce sont les œstrogènes qui sont responsables de l'augmentation de la pression artérielle, mais les mécanismes n'en sont pas clairs [640]. Bien que les œstrogènes améliorent la fonction endothéliale [641], leur administration orale augmente la production hépatique d'angiotensinogène [642]. La compliance artérielle fluctue durant le

cycle menstruel au gré des variations du taux sanguin d'œstrogènes [643]. L'usage d'une contraception orale pourrait être associé à une augmentation de l'albuminurie [644].

Les préparations contenant au plus 30 µg d'œstrogène et 1 mg de progestatif sont réputées sans danger. Pourtant, une étude transversale sur un échantillon de femmes britanniques a montré que la pression artérielle était modérément mais significativement plus élevée chez les utilisatrices d'une contraception orale (2,3/1,6 mmHg), bien que la plupart des préparations utilisées, en Grande-Bretagne, en 1994, soient faiblement dosées en œstrogène [637]. Dans une grande étude prospective d'une cohorte d'infirmières aux États-Unis, le risque relatif ajusté de survenue d'une hypertension était de 2, chez les utilisatrices actuelles d'une contraception faiblement dosée [638].

Plusieurs études cas contrôles réalisées à la fin des années soixante ont suggéré une association entre l'usage d'une contraception orale et la survenue d'AVC [645-647]. Cette association a été remise en cause, plus récemment, avec les produits faiblement dosés [648]. Néanmoins, une revue systématique récente de la contraception œstroprogestative, chez les hypertendues, a bien montré un risque accru d'AVC et d'infarctus chez les utilisatrices [649]. Les AVC ischémiques seraient aussi plus fréquents, et le risque de thrombose veineuse multiplié par 2 à 6 selon une autre étude [650].

Une pilule purement progestative est une option possible pour les hypertendues, que leur hypertension soit essentielle ou induite par un contra-

ceptif combiné. Jusqu'à présent aucun lien n'a été rapporté entre une hypertension et l'usage d'une contraception purement progestative avec un suivi de 2-4 ans [651]. Ce sujet n'a pas été abordé par des études contrôlées, car la contraception est largement affaire de choix personnel, et une randomisation serait tout à la fois difficile à réaliser, et éthiquement discutable.

### 7.7.2 Le traitement hormonal substitutif

Dans les sociétés occidentales, la pression artérielle augmente plus rapidement avec l'âge après la ménopause, mais la question de savoir si le facteur responsable est l'âge ou la ménopause elle-même demeure débattue. Les études ont apporté des résultats discordants, en faveur soit d'une association entre la ménopause et une pression artérielle plus élevée [652-655], soit d'une absence de différence de pression artérielle [656-658]. La plus récente étude transversale chez 18 326 femmes [652] indique que la ménopause a un effet propre d'augmentation de la pression artérielle, mais que cet effet est modeste (3/3 mmHg), et largement masqué par l'effet presseur de l'âge.

Quoi qu'il en soit, il n'y a aucun doute sur le fait que les femmes ménopausées sont à plus haut risque de maladie cardiovasculaire, et que la ménopause a une influence néfaste sur bien des facteurs de risque. C'est ce qui fait l'intérêt de la recherche sur l'impact cardiovasculaire du traitement hormonal substitutif (THS).

De nombreuses études de cohortes ont montré que les femmes prenant

un THS ont un meilleur profil de risque cardiovasculaire [659], une incidence moindre de maladie coronaire [660] et d'AVC [661, 662] comparées aux femmes ne prenant pas un tel traitement. Une moindre augmentation de la pression artérielle avec le temps a été également rapportée [663].

Pourtant, loin de confirmer ces bénéfices cardiovasculaires, de grandes études interventionnelles récentes ont montré une augmentation du risque de cancer et du risque cardiovasculaire sous THS [664, 665]. Une revue récente de la Cochrane Collaboration indique que, le seul bénéfice de ce traitement serait une baisse d'incidence des fractures osseuses et du cancer colique, accompagnée en contrepartie d'une augmentation significative du risque d'événements coronaires, d'AVC, de maladie thromboembolique, de cancer du sein, de pathologies vésiculaires, et de démence [666].

Par conséquent, dans l'immédiat le THS n'est pas recommandé dans un but de cardioprotection chez les femmes ménopausées [667].

### 7.7.3 L'hypertension de la femme enceinte

Les désordres hypertensifs de la grossesse demeurent, à travers le monde, une cause majeure de morbidité et mortalité maternelle, foetale, et néonatale. Normalement, la pression artérielle diminue au début du second trimestre, atteignant des valeurs d'environ 15 mmHg plus basses que celles avant la grossesse. Dans le troisième trimestre la pression revient, ou même dépasse les valeurs pré-grossesse. Ces

variations se produisent aussi bien chez les femmes normotendues que chez celles antérieurement hypertendues, ou celles qui développent une complication hypertensive propre à la grossesse.

La définition de l'hypertension, chez une femme enceinte, n'est pas uniforme [2,668]. Naguère la définition se basait sur une augmentation de la pression artérielle au second trimestre, par rapport à une mesure initiale dans le premier trimestre ou avant la grossesse. De nos jours, c'est une définition fondée sur la valeur absolue de la pression artérielle qui est retenue : PAS  $\geq$  140 mmHg ou PAD  $\geq$  90 mmHg [669].

Le diagnostic d'hypertension, chez une femme enceinte, suppose au moins deux mesures anormales à au moins deux consultations différentes. La MAPA a été trouvée supérieure à la mesure conventionnelle pour prédire la protéinurie, le poids de naissance de l'enfant, et le pronostic de la grossesse en général [670-672]. Il peut donc être utile de réaliser une MAPA, dans un but tant diagnostique que thérapeutique, particulièrement, chez les femmes hypertendues à haut risque, chez les diabétiques ou chez les insuffisantes rénales.

Jusque récemment, il était recommandé d'évaluer la PAD par la phase IV de Korotkoff (assourdissement du bruit), considérée comme plus proche de la PAD intra-artérielle, alors que la phase V donnerait lieu à une sous-estimation [673]. Cependant, la phase IV est plus difficile à détecter et sa reproductibilité est médiocre [674]. C'est maintenant la phase V qui est recom-

mandée pour évaluer la PAD durant la grossesse [675, 676], le recours à la phase IV n'étant indiqué que, si les bruits de Korotkoff persistent jusqu'à des pressions du brassard avoisinant 0 mmHg.

**L'hypertension de la grossesse se décline en :**

- **HTA préexistante :** elle est présente dans 1-5 % des grossesses, et se définit par une pression artérielle  $\geq$  140/90 mmHg soit connue avant la grossesse, soit découverte avant 20 semaines, persistant d'habitude plus de 42 jours *postpartum*. Elle peut être accompagnée d'une protéinurie.
- **Hypertension gestationnelle :** elle est induite par la grossesse et ne s'accompagne pas de protéinurie. L'hypertension gestationnelle associée à une protéinurie significative ( $>$  300 mg/l ou  $>$  500 mg/24 heures ou bandelette 2 + ou plus) est désignée par le terme prééclampsie. L'hypertension apparaît après 20 semaines et, dans la plupart des cas, régresse en moins de 42 jours *postpartum*. L'hypertension gestationnelle est caractérisée par une perfusion défectueuse des organes.
- **HTA préexistante avec hypertension gestationnelle surajoutée et protéinurie :** l'HTA préexistante s'aggrave et apparaît une protéinurie  $\geq$  3 g/24 heures après 20 semaines de gestation. Cette situation était antérieurement qualifiée de « hypertension chronique avec prééclampsie surajoutée ».
- **Hypertension inclassable avant l'accouchement :** c'est une hypertension avec ou sans manifestations systématiques, découverte après 20 semaines, sans connaissance des valeurs antérieures. Une réévaluation est alors

nécessaire après 42 jours *postpartum*. Si l'hypertension a disparu, la situation doit être reclassifiée en hypertension gestationnelle avec ou sans protéinurie. Si l'hypertension persiste, elle doit être reclassifiée en HTA préexistante.

Des œdèmes apparaissent dans plus de 60 % des grossesses normales, et ne font plus partie de la définition de la prééclampsie.

Les désordres hypertensifs de la grossesse, particulièrement l'hypertension gestationnelle avec ou sans protéinurie, peuvent induire des altérations hématologiques, rénales et hépatiques, susceptibles d'affecter le pronostic néonatal et maternel.

Un traitement non médicamenteux [677] doit être envisagé lorsque la PAS de consultation est dans la zone de 140-149 mmHg et la PAD dans la zone de 90-95 mmHg. Suivant le niveau de pression artérielle, l'âge gestationnel, et la présence de facteurs de risque maternels ou fœtaux, ce traitement comporte une surveillance étroite et une limitation des activités. Le régime doit être normal, sans restriction sodée. Les interventions destinées à réduire l'incidence de l'hypertension gestationnelle, en particulier, la prééclampsie, telles qu'une supplémentation calcique (2 g/j) [678], une supplémentation en huiles de poisson [679], et l'aspirine à faible dose [680] n'ont pas apporté les bénéfices escomptés, notamment, pour le fœtus, et ne sont donc pas recommandées. L'aspirine à faible dose reste, cependant, utilisée de manière préventive chez les femmes qui ont un antécédent de prééclampsie précoce (< 28 semaines). Même si, elle contribue à réduire la pression artérielle, une réduction pon-

dérale n'est pas recommandée, chez les femmes obèses, car elle peut être associée à un poids de naissance plus bas et un retard de la croissance ultérieure chez l'enfant [681].

**L'intérêt de l'administration chronique de médicaments antihypertenseurs, chez les femmes enceintes, avec une hypertension préexistante, légère ou modérée, reste discuté.**

- **Premièrement**, ces femmes ont un risque très faible de complications cardiovasculaires dans le laps de temps très limité que représente la grossesse, et le pronostic tant maternel que fœtal est généralement bon [682, 683].

- **Deuxièmement**, même si, elle peut être bénéfique pour la mère hypertendue, une baisse de la pression artérielle peut altérer la perfusion utéroplacentaire et menacer la croissance fœtale [684, 685].

- **Enfin**, les données dont nous disposons sur le traitement des femmes enceintes avec une hypertension légère à modérée reposent pour l'essentiel sur des essais de trop faible taille pour pouvoir détecter une amélioration (*a priori* modeste) du pronostic obstétrical.

Il apparaît, néanmoins, raisonnable ou la PAD  $\geq$  95 mmHg. Un seuil plus bas (140/90 mmHg) est indiqué en cas d'hypertension gestationnelle (avec ou sans protéinurie), d'hypertension préexistante avec hypertension gestationnelle surajoutée, d'hypertension avec atteinte des organes cibles, ou de symptômes particuliers quel que soit le terme de la grossesse. Une PAS  $\geq$  170 ou une PAD  $\geq$  110 mmHg doivent être considérées comme des urgences et justifient une hospitalisation.

En urgence, une réduction de la pression artérielle est obtenue par du labétalol intraveineux, ou bien par voie orale de la méthildopa ou de la nifédipine. L'hydralazine intraveineuse ne doit plus être utilisée, car elle induit plus d'effets indésirables périnataux que les autres produits [686]. La perfusion intraveineuse de nitroprussiate de sodium reste le traitement de choix des crises hypertensives, bien que son administration prolongée comporte un risque d'intoxication par le cyanure puisque le nitroprussiate est métabolisé en thio-cyanate [687].

Dans une prééclampsie avec œdème pulmonaire, un dérivé nitré est le traitement de choix.

Dans des hypertensions moins sévères et, en dehors, du contexte d'urgence à méthildopa, le labétalol et les inhibiteurs calciques sont les meilleures options. L'aténolol doit être administré avec prudence chez la femme enceinte, car un retard de croissance fœtale a été décrit, surtout dans les traitements prolongés [688].

Les IEC et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ne doivent jamais être utilisés durant la grossesse.

Sauf oligurie, les diurétiques ne sont pas adaptés au traitement de la prééclampsie, puisque dans cette circonstance, il y a une réduction du volume plasmatique.

Le sulfate de magnésium intraveineux a fait la preuve d'une efficacité dans la prévention de l'éclampsie et le traitement des convulsions [689].

Le déclenchement de l'accouchement est la mesure la plus appropriée dans l'hypertension gestationnelle avec

protéinurie avec des signes menaçants tels des troubles visuels, des troubles de l'hémostase ou une souffrance fœtale.

Tous les antihypertenseurs sont excrétés dans le lait. Pourtant, pour presque toute la concentration dans le lait est très faible, hormis pour le propranolol et la nifédipine dont la concentration est similaire à celle retrouvée dans le plasma maternel.

Les femmes qui ont un antécédent d'hypertension gestationnelle semblent avoir un risque accru de complications cardiovasculaires à long terme [690, 691]. Ce risque peut être lié à une hyperandrogénie relative. Il peut être lié aussi à une altération de la fonction endothéliale, ou du métabolisme glucidique et lipidique, qui ont été montrés, chez des femmes en bonne santé, par ailleurs, mais avec un antécédent d'hypertension gestationnelle.

## 7.8 Le syndrome métabolique

(Encadré 19)

Le syndrome métabolique regroupe des situations caractérisées par une combinaison variable d'anomalies du métabolisme glucidique, du métabolisme lipidique, et de la pression artérielle. Une définition simple et largement admise en est celle proposée par le **National Cholestérol Education Program Adult Treatment** [49].

**Ses caractéristiques les plus communes sont :**

- 1) une prévalence élevée et liée à l'âge (jusqu'à 30 à 40 %) chez les sujets d'âge moyen ou plus ;
- 2) une morbidité cardiovasculaire fortement augmentée [69, 692-694] ;

### Recommandation 19: Le syndrome métabolique

- Ce syndrome est caractérisé par la combinaison variable d'obésité viscérale, d'altérations du métabolisme glucidique ou lipidique, d'anomalies de la pression artérielle. Sa prévalence est élevée dans la population d'âge moyen ou mûr.
- Les sujets porteurs d'un syndrome métabolique ont également une prévalence plus élevée de microalbuminurie, d'HVG et de rigidité artérielle que le reste de la population. Ils ont un risque cardiovasculaire élevé, et une forte probabilité de développer un diabète.
- Chez les sujets porteurs d'un syndrome métabolique, les investigations à la recherche d'une atteinte des organes cibles doivent être plus approfondies. Une MAPA et/ou une automesure à domicile sont également souhaitables.
- Chez tous les sujets porteurs d'un syndrome métabolique, de strictes mesures d'hygiène de vie doivent être instaurées. S'il existe une hypertension, le traitement doit privilégier des médicaments qui ne majorent pas le risque d'apparition d'un diabète. Il convient donc d'utiliser de préférence un bloqueur du système rénine-angiotensine, accompagné si besoin d'un antagoniste calcique ou d'un thiazide à faible dose. Il est nécessaire de ramener la pression artérielle à une valeur normale.
- Il n'y a pas à ce jour de preuves issues de bons essais cliniques, qui conduiraient à préconiser pour ces patients un traitement antihypertenseur pour un niveau de pression situé dans la zone normale haute. Il existe des arguments pour penser qu'un traitement bloquant le système rénine-angiotensine peut retarder l'apparition d'une hypertension permanente.
- Les statines et les antidiabétiques oraux doivent être utilisés dans leurs indications respectives. Les produits augmentant la sensibilité à l'insuline diminuent sensiblement l'incidence du diabète, mais leurs avantages et inconvénients en présence d'une simple intolérance au glucose ou d'une glycémie à jeun augmentée ne sont pas bien connus chez les sujets porteurs d'un syndrome métabolique.

3) un risque d'apparition d'un diabète multiplié par 3 à 6 [695, 696] avec un risque également accru d'hypertension [31-33, 476]; et

4) une association fréquente avec une atteinte des organes cibles infraclinique telle une microalbuminurie,

une réduction de la filtration glomérulaire [697-699], une rigidité artérielle augmentée [700], une HVG, une dysfonction diastolique, une hypertrophie de l'oreillette gauche [69, 697, 698, 701-703] et, dans certaines études, une épaisseur de la

paroi carotidienne augmentée [704]. Certaines de ces atteintes peuvent être présentes sans qu'une hypertension fasse partie des composants du syndrome [69, 705]. La présence d'une HVG confère un risque plus élevé [69], de même qu'une élévation de la pression artérielle ambulatoire ou en automesure par rapport à la pression de consultation [69].

Le syndrome métabolique est souvent accompagné d'une augmentation des marqueurs d'inflammation comme la hsCRP, qui peut contribuer à son effet athérogène [706] et augmenter encore le risque cardiovasculaire [172,707].

Selon les recommandations actuelles, la perte de poids par une restriction calorique et l'activité physique représentent le premier et le principal traitement chez les sujets porteurs d'un syndrome métabolique [708]. Une réduction de 7 à 10 % du poids corporel sur 6 à 12 mois est un objectif réaliste, supposant une restriction calorique modérée (500-1000 calories/jour), habituellement plus efficace que des mesures drastiques [709].

L'approche nutritionnelle implique également une réduction de l'apport diététique de graisses saturées, d'acides gras trans, de cholestérol et de sucres rapides, en privilégiant la consommation de fruits, de légumes et de céréales [710]. Le maintien à long terme du poids ainsi acquis repose surtout sur l'exercice physique régulier (au moins 30 minutes quotidiennes d'un exercice d'intensité modérée) [711].

**Dans le Diabetes Prevention Program et la Finnish Diabetes Prevention Study** [712, 713], ces seules

mesures ont réduit la progression vers un diabète de type 2 de presque 60 %, effet supérieur à celui obtenu avec de la metformine. Dans une analyse secondaire du Diabetes Prevention Program, la prévalence du syndrome métabolique a diminué de 51 à 43 % sur 3,2 ans dans le groupe d'intervention, contre une augmentation de 55 à 61 % dans le groupe d'approche conventionnelle [714]. Autrement dit, les mesures hygiéno-diététiques ont un réel effet protecteur.

Chez les patients porteurs d'un syndrome métabolique, l'adjonction de médicaments antihypertenseurs, antidiabétiques, ou hypolipémiants est nécessaire si les pathologies correspondantes sont avérées. Dans la mesure où le risque cardiovasculaire est élevé chez les patients hypertendus avec syndrome métabolique, un contrôle strict de la pression artérielle est nécessaire, pour ramener les valeurs de pression artérielle au-dessous des valeurs normales-hautes qui sont un élément commun du syndrome [69]. Au demeurant, les valeurs optimales à atteindre chez ces patients n'ont jamais été précisées.

Comme il a été dit dans les *sections 4.4.5, 5.5 et 6.2.1*, sauf indication spécifique, les bêtabloquants devraient être évités chez les patients porteurs d'un syndrome métabolique, car ils favorisent l'incidence d'un diabète, et ils ont un effet adverse sur le poids [715], la sensibilité à l'insuline, et le profil lipidique [716]. Ces effets semblent moins prononcés, voire absents, avec les nouveaux bêtabloquants vasodilatateurs, carvedilol ou nébivolol [572, 717]. Les diurétiques

thiazidiques, surtout à forte dose, ont également des effets diabétogènes et dysmétaboliques divers [455], ils ne sont donc pas non plus recommandés comme médicaments de première intention chez ces patients.

Les classes thérapeutiques à privilégier sont les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et les IEC, qui sont associés à une moindre incidence de diabète que les autres antihypertenseurs [455, 458, 460, 718] et ont une action favorable sur l'atteinte des organes cibles (*Section 4.5*). Si le contrôle tensionnel est insuffisant avec une monothérapie de cette classe, un antagoniste calcique, dihydropyridine ou non, peut être adjoint. Ces médicaments sont neutres au plan métabolique et ont également un effet bénéfique sur l'atteinte des organes cibles (*Section 4.5*). De plus, l'association d'un bloqueur du système rénine-angiotensine et d'un antagoniste calcique est associée à une moindre incidence de diabète que le traitement conventionnel par un bêtabloquant et un diurétique [330, 331].

Dans la mesure où les sujets atteints de syndrome métabolique sont souvent obèses et ont une hypertension sensible au sodium [719], un diurétique thiazidique à faible dose peut être une option raisonnable en seconde ou troisième ligne. Même s'ils peuvent encore avoir des effets dysmétaboliques [331, 455, 720], les thiazidiques à faible dose sont moins hypokaliémiant, ce qui limite sensiblement l'effet de l'hypokaliémie sur la résistance à l'insuline, la tolérance aux hydrates de carbone et l'incidence du diabète [721]. Le maintien d'un

pool potassique normal abolit, en effet, l'action diabétogène des thiazidiques [592, 593], ce qui suggère que l'association d'un thiazidique avec un épargnant du potassium peut être intéressante par rapport au thiazidique seul.

En l'absence d'essais spécifiques d'intervention dans le syndrome métabolique, il n'est pas possible d'émettre une recommandation motivée. Une question importante est de savoir si les mesures hygiéno-diététiques doivent être complétées par un traitement antihypertenseur même chez les sujets non hypertendus et non diabétiques, sachant que le regroupement de plusieurs facteurs de risque et la fréquente atteinte d'organes cibles rendent le risque global de ces patients très élevé. Les arguments pour et contre l'adjonction d'un bloqueur du système rénine-angiotensine lorsque la pression artérielle est dans la zone normale haute ont été résumés dans la *section 5*.

**La conclusion** est que, en l'état actuel des connaissances, des mesures hygiéno-diététiques intenses doivent rester l'approche thérapeutique privilégiée. Dans certains cas, néanmoins, des médicaments comme les inhibiteurs du système rénine-angiotensine doivent être envisagés en raison de leur capacité à éviter l'émergence d'une hypertension ou d'un diabète *de novo*, ainsi que certaines atteintes d'organes cibles particulièrement fréquentes, chez ces sujets à haut risque.

Les preuves ne sont pas plus formelles quant à l'intérêt potentiel de médicaments antidiabétiques chez les sujets non diabétiques porteurs d'un

syndrome métabolique. Dans une revue de cinq essais prospectifs, il a été montré qu'un inhibiteur de l' $\alpha$ glucosidase en cas de glycémie à jeun anormale réduisait l'incidence du diabète de type 2. Il n'y avait pas, cependant, de différence significative sur la mortalité, d'autres types de morbidité, l'hémoglobine glyquée, ou la pression artérielle [722]. Les thiazolidinediones, qui augmentent la sensibilité à l'insuline, ont reçu l'AMM dans le traitement du diabète de type 2, en raison de leur effet agoniste sur les PPAR- $\gamma$ . Cet effet est aussi observé, à un moindre degré, avec certains antagonistes des récepteurs de l'angiotensine [723, 724]. L'un de ces produits (rosiglitazone) a été étudié chez des patients intolérants au glucose, et il a significativement prévenu l'apparition d'un diabète [725]. Néanmoins, ces produits font prendre du poids et induisent une rétention hydrosodée. La balance entre leurs avantages et leurs inconvénients en l'absence de diabète avéré n'est donc pas évidente. D'un autre côté, chez les diabétiques, la pioglitazone réduit significativement l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs [726] et cette classe thérapeutique pourrait même avoir un discret effet antihypertenseur [727]. Des études contrôlées avec le rimonabant, bloqueur des récepteurs endocannabinoïdes C1, ont montré une réduction à long terme du poids corporel et du tour de taille, et une action favorable sur d'autres facteurs de risque (glycémie, HDL-cholestérol, triglycérides, résistance à l'insuline) [728-731]. Il semble que ce produit n'augmente pas, et pourrait

même faire baisser la pression artérielle. L'impact du rimonabant sur le risque cardiovasculaire est en cours d'investigation par une étude contrôlée [732].

**En conclusion**, chez les hypertendus porteurs d'un syndrome métabolique, les investigations diagnostiques doivent être plus poussées qu'en routine du fait de la prévalence plus élevée d'une atteinte d'organes cibles multiples et du niveau augmenté des marqueurs inflammatoires. Des mesures hygiénodététiques énergiques doivent être instaurées, et un traitement antihypertenseur doit être mis en route si la pression artérielle est  $\geq 140/90$  mmHg. Ce traitement doit alors faire appel de préférence à un bloqueur du système rénine-angiotensine, en ajoutant si besoin un antagoniste calcique, ou un diurétique thiazidique à faible dose. L'usage d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine lorsque la pression artérielle est dans la zone normale haute, dans le but de prévenir une atteinte d'organes cibles, un diabète ou une hypertension, ne peut pas être systématiquement recommandé actuellement. De même, un antidiabétique doit être administré si le patient est diabétique, mais il n'y a pas lieu de recommander l'usage d'un antidiabétique ou d'un produit augmentant la sensibilité à l'insuline s'il n'existe qu'une intolérance au glucose. Une incidence réduite des événements cardiovasculaires a été rapportée chez les patients recevant une statine, ce qui suggère qu'un traitement hypolipidémiant pourrait être également envisagé [733]. Il serait

opportun, en abordant la question d'une approche pharmacologique du syndrome métabolique, de considérer le fait que, contrairement aux résultats des essais cliniques, dans la vraie vie l'adhérence aux mesures hygiéno-diététiques est médiocre, et qu'une réduction pondérale durable est rare [734].

### 7.9 L'hypertension résistante

L'hypertension résistante ou réfractaire est habituellement définie par la persistance de valeurs de pression artérielle supérieures à la pression cible en dépit d'une thérapie comportant les mesures hygiéno-diététiques et la prescription d'au moins trois médicaments (dont un diurétique) à dose adéquate. Selon cette définition, la prévalence de l'hypertension résistante est importante : par exemple dans la population de ALL-HAT 8 % des patients recevaient 4 médicaments ou plus, et il a été calculé qu'au moins 15 % des patients auraient été classés comme ayant une hypertension résistante [322]. Dans cette situation, le recours à un spécialiste ou un centre d'hypertension doit être envisagé, car l'atteinte des organes cibles y est plus fréquente et le risque cardiovasculaire est fortement majoré [735].

Les causes d'hypertension résistantes sont listées dans l'encadré 20. L'une des causes les plus communes est un défaut d'observance, portant aussi bien sur le traitement médicamenteux que les recommandations diététiques (en particulier la modération de la consommation d'alcool). Deux options sont possibles dans ce

#### Recommandation 20:

#### Causes d'hypertension résistante

- Mauvaise observance du traitement
- Non-observance des règles hygiéno-diététiques, en particulier :
  - prise de poids
  - prise d'alcool (*NB* : ivresses répétées)
- Médicaments ou produits augmentant la pression artérielle :
  - réglisse, cocaïne, corticoïdes, AINS, etc.
- Syndrome d'apnées du sommeil
- Hypertension secondaire méconnue
- Néphropathie
- Surcharge volémique liée à un(e) :
  - traitement diurétique insuffisant
  - insuffisance rénale progressive
  - apport sodé excessif
  - hyperaldostérionisme

#### Causes de fausse hypertension résistante

- Hypertension de la blouse blanche
- Usage d'un brassard mal adapté
- Pseudo-hypertension

cas. Il peut être utile d'arrêter tout traitement médicamenteux, sous bonne surveillance, et de reprendre un traitement plus simple. L'autre option est d'organiser une brève hospitalisation pour administrer le traitement dans des conditions contrôlées et sous surveillance de la pression artérielle. Une autre cause non exceptionnelle d'hypertension résistante est le syndrome d'apnées du

sommeil [736-739], le lien entre les deux tenant peut-être à l'effet à long terme d'une hypoxie nocturne et de la stimulation des chémorécepteurs, ou à la privation de sommeil. En fait, il est essentiel que les causes d'hypertensions secondaires soient éliminées (*Section 9*). Par exemple, une sténose artérielle rénale méconnue peut rendre la pression artérielle réfractaire au traitement et, surtout chez les sujets jeunes, une procédure de revascularisation (souvent une angioplastie et la mise en place d'un stent) peut améliorer la réponse au traitement et en diminuer l'intensité.

Des difficultés à abaisser la pression artérielle jusqu'à la cible peuvent également être dues à des lésions cardiovasculaires importantes et non ou très lentement réversibles. Une surcharge volémique peut être due à une insuffisance rénale, un apport sodé excessif un

hyperaldostéronisme, mais le plus souvent un traitement diurétique insuffisant. Enfin il faut aussi envisager l'hypothèse d'une « fausse » hypertension, qu'il s'agisse d'une hypertension isolée de consultation (blouse blanche) ou de l'utilisation d'un brassard inadapté (surestimation de la pression artérielle en cas de gros bras). Chez les sujets âgés, il faut aussi exclure la possibilité d'une pseudo-hypertension, situation dans laquelle une rigidité artérielle extrême empêche la compression de l'artère par le brassard, donnant alors des mesures bien plus hautes que la pression intra-artérielle réelle.

Par conséquent, la première étape de la prise en charge d'une hypertension résistante repose sur une sérieuse reprise de l'interrogatoire, un examen clinique méticuleux, et un bilan de fond destiné à exclure une hypertension secondaire. Le bilan doit aussi inclure une MAPA, pour mieux caractériser le degré d'élévation de la pression artérielle et l'accroissement du risque cardiovasculaire [96]. Il est nécessaire d'avoir une idée précise de l'observance du traitement, et un bon interrogatoire peut fournir la clé du problème. Une consommation massive d'alcool, par exemple, peut expliquer pourquoi le contrôle de la pression artérielle est si difficile.

*In fine*, nombre de patients auront besoin de plus que 3 médicaments. Jusqu'à présent le meilleur choix du traitement de 3<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> ou 5<sup>e</sup> ligne n'a pas été convenablement évalué par des essais contrôlés adéquats. Des études d'observation récentes suggèrent que la spironolactone, antagoniste de l'aldostérone, permet une réduction supplémentaire de la pression artérielle

Tableau 8 – Urgences hypertensives

- Encéphalopathie hypertensive
- Insuffisance ventriculaire gauche hypertensive
- Hypertension avec infarctus du myocarde
- Hypertension avec angor instable
- Hypertension avec dissection aortique
- Hypertension sévère lors d'une hémorragie méningée ou d'un AVC
- Crise de phéochromocytome
- Usage d'amphétamines, de LSD, de cocaïne, d'ecstasy
- Hypertension périopératoire
- Prééclampsie sévère ou éclampsie

lorsqu'on l'ajoute à une plurithérapie dans une hypertension résistante [575, 740]. Dans la seule étude contrôlée *versus* placebo, Saha et coll. [741] ont trouvé que l'amiloride est plus efficace que la spironolactone. Celle-ci apporte cependant un bon effet antihypertenseur additionnel à relativement faible dose (25-50 mg/j) [742]. Une réponse favorable à l'amiloride a également été rapportée [743]. L'on ne sait pas si cette réponse favorable aux antialdostérones chez certains patients résistants est due à un hyperaldostéronisme primaire méconnu, ou un hyperaldostéronisme secondaire induit par les multiples thérapeutiques. Les faibles doses requises rendent peu probable l'apparition d'effets indésirables de la spironolactone, néanmoins il convient de surveiller attentivement la créatinine et le potassium dans la mesure où ces patients ont souvent une fonction rénale altérée, et reçoivent déjà un bloqueur du système rénine-angiotensine. Des travaux sont en cours pour évaluer l'intérêt d'un antagoniste de l'endothéline chez ces patients. Une réduction de la pression artérielle a été récemment décrite avec une stimulation chronique des nerfs du sinus carotidien grâce à un appareil implantable [744].

### 7.10 Urgences hypertensives

L'urgence hypertensive est caractérisée par une hypertension sévère avec atteinte aiguë des organes cibles. Une élévation marquée de la pression artérielle avec aggravation de l'atteinte des organes cibles, telle qu'elle est parfois observée chez le sujet âgé porteur d'une hypertension systolique isolée,

est souvent qualifiée à tort d'urgence. Cette situation mérite une correction rapide, mais sur les mêmes bases que le traitement chronique de l'hypertension. Les principales urgences sont indiquées dans le *Tableau 8*. Ces urgences sont rares, mais peuvent mettre en cause le pronostic vital. Le traitement de l'hypertension doit alors être rapide. Il faut néanmoins prendre garde à éviter qu'une chute trop brutale de la pression artérielle conduise à une sous-perfusion du cerveau, un infarctus cérébral, ou une ischémie myocardique ou rénale.

Une réduction rapide ou excessive de la pression artérielle doit être évitée lors d'un AVC aigu (*Section 7.3.1*).

### 7.11 L'hypertension maligne

Il existe un chevauchement entre l'hypertension résistante et l'hypertension maligne. Cette dernière est rare dans les pays développés, elle est surtout observée de nos jours dans les régions à faibles ressources économiques. L'hypertension maligne comporte une élévation sévère de la pression artérielle (PAD, généralement, mais pas toujours > 140 mmHg) associée à une atteinte vasculaire, particulièrement, manifeste au niveau de la rétine avec des hémorragies, des exsudats et/ou un œdème papillaire [745]. Certains préfèrent le terme d'hypertension accélérée si l'œdème papillaire est absent.

Une hypertension maligne peut survenir dans des circonstances diverses. Une hypertension essentielle sévère ou mal traitée en est le pourvoyeur le plus commun, mais la fréquence des hypertensions secondaires a probablement été

sous-estimée [746]. De manière marginale, il a été rapporté que les patients développant une hypertension maligne sont volontiers des fumeurs actuels, et les sujets noirs semblent plus exposés que les Caucasiens [747].

Il est clair que la prévalence de l'hypertension maligne a beaucoup diminué, du fait d'un traitement plus précoce de l'hypertension, de stratégies plus efficaces, et d'une réduction des principaux facteurs prédisposants.

L'hypertension maligne est une situation de pronostic désastreux en raison de la perte de l'autorégulation, lorsque les parois vasculaires sont exposées en continu à un niveau extrême de pression. Les études anatomiques des parois vasculaires montrent alors une prolifération myo-intimale et une nécrose fibrinoïde. La sévérité de la réponse proliférative est parallèle à celle de l'exposition à une pression élevée et à sa durée [748]. La nécrose fibrinoïde reflète un spasme et une dilatation forcée des petites artéioles. L'exsudation liquidienne dans l'espace extracellulaire est associée à de petites hémorragies, et bien sûr à une atteinte des organes cibles [748].

La complication la plus dangereuse d'une hypertension maligne est l'encéphalopathie hypertensive [745,747]. Elle est associée à des altérations neurologiques réversibles, céphalées,

confusion mentale, et troubles visuels. Une détérioration de la fonction rénale est aussi une complication fréquente, considérée comme importante dans le pronostic, dont les formes les plus sévères sont associées à une réduction de l'espérance de vie malgré un traitement rapide et efficace de l'hypertension. Chez certains patients survient même une insuffisance rénale irréversible, nécessitant un traitement de suppléance définitif par dialyse. Enfin l'hypertension maligne peut comporter une hémolyse mécanique avec schizocytose, et une coagulation intravasculaire disséminée.

Si l'hypertension maligne n'est pas traitée, son pronostic est particulièrement mauvais, et 50 % des sujets meurent dans l'année [254,749]. Depuis l'apparition de régimes thérapeutiques efficaces, ce pronostic s'est amélioré [750,751]. Le taux de survie est meilleur, reflétant non seulement un traitement plus efficace de l'hypertension, mais aussi un meilleur dépistage des hypertensions secondaires, et un accès plus facile à la dialyse et la transplantation rénale.

L'hypertension maligne doit être considérée comme une urgence thérapeutique. Un traitement oral peut être utilisé si le patient est répondeur, la cible à atteindre étant une PAD de 100-110 mmHg dans les premières 24 heures.

# 8. Traitement des facteurs de risque associés

(Encadré 21)

## 8.1 Agents hypolipidémiants

L'effet d'un traitement hypolipidémiant par les statines a pu être évalué grâce à plusieurs essais de prévention primaire et secondaire [752-754]. Bien que les données épidémiologiques indiquent que le cholestérol sanguin est étroitement associé avec les événements coronaires mais pas avec les AVC [755], les statines se sont avérées efficaces en prévention aussi bien des événements coronaires que cérébrovasculaires, l'effet préventif étant similaire, chez les hypertendus et les normotendus [752-754]. Dans le plus grand essai contrôlé réalisé à ce jour avec une statine, le **Heart Protection Study** [756], l'administration de simvastatine à des patients porteurs de maladies cardiovasculaires avérées a largement réduit la fréquence des événements coronaires et cérébrovasculaires par comparaison au placebo. Cet effet était évident dans le sous-groupe hypertendu (41 % de la cohorte), quel que soit le type de traitement antihypertenseur utilisé. Des résultats identiques ont été obtenus avec la pravastatine chez les sujets âgés de l'étude **PROSPER** [757], dont 62 % étaient hypertendus. Une prévention efficace a été montrée avec

une autre statine, l'atorvastatine, chez des patients ayant un antécédent d'AVC [758]. Par conséquent, les patients qui ont une maladie cardiovasculaire avérée, telle qu'une maladie coronaire, une artériopathie des membres inférieurs, un antécédent d'AVC, ou un diabète durant depuis au moins dix ans doivent bénéficier d'une statine. Cette recommandation est valable jusqu'à l'âge d'au moins 80 ans. Les valeurs cibles de cholestérol total et LDL sont respectivement < 4,5 mmol/l (1,75 g/l) et < 2,5 mmol/l (1,0 g/l). Des cibles plus basses encore peuvent être envisagées, < 4,0 mmol/l et < 2 mmol/l (1,55 et 0,8 g/l).

**Deux essais, ALLHAT et ASCOT**, ont évalué le bénéfice d'une statine dans une population d'hypertendus. Dans **ALLHAT**, l'administration de 40 mg/j de pravastatine à 10 000 hypertendus (les deux tiers d'entre eux ayant une maladie vasculaire avérée) a diminué le cholestérol total et HDL (de 11 et 17 % respectivement), mais n'a pas eu d'effet significatif sur la maladie coronaire, les AVC, ni la mortalité totale [759]. Dans **ASCOT** [760] au contraire, l'administration de 10 mg/j d'atorvastatine chez plus de

## 21. Position de l'ESH/ESC :

### Traitement des facteurs de risque associés

#### Hypolipémiants

- Tous les hypertendus porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée ou d'un diabète de type 2 doivent recevoir une statine, avec une cible de moins de 4,5 mmol/l (1,75 g/l) de cholestérol total et moins de 2,5 mmol/l (1,00 g/l) de LDL cholestérol, plus bas encore si possible.
- Les hypertendus sans une telle maladie avérée mais à haut risque cardiovasculaire ( $\geq 20\%$  sur 10 ans) doivent également recevoir une statine, même si leurs valeurs basales de cholestérol total et HDL ne sont pas élevées.

#### Antiagrégants plaquettaires

- Il convient de prescrire un antiagrégant plaquettaire, en particulier de l'aspirine à faible dose, chez les hypertendus avec un antécédent d'événement cardiovasculaire, pourvu qu'il n'existe pas par ailleurs un risque accru de saignement.
- L'aspirine à faible dose peut être aussi envisagée chez les hypertendus sans antécédents s'ils ont plus de 50 ans, une créatinine modérément augmentée, ou un risque cardiovasculaire élevé. Dans chacune de ces situations un rapport bénéfice/risque favorable a été montré (réduction de l'infarctus supérieure au risque de saignement).
- Pour minimiser le risque hémorragique, le traitement antiplaquettaire ne doit être débuté qu'une fois obtenu le contrôle de la pression artérielle.

#### Contrôle glycémique

- Un contrôle glycémique efficace est crucial chez les hypertendus diabétiques.
- La diététique et les médicaments doivent abaisser la glycémie à jeun à  $\leq 6$  mmol/l (1,08 g/l) et l'hémoglobine glyquée à  $< 6,5\%$ .

10 000 hypertendus à haut risque cardiovasculaire et ayant un cholestérol total  $< 6,5$  mmol/l a réduit le cholestérol total de 19,9 % comparativement au placebo. Cet effet a été accompagné d'une réduction de 36 % des événements cardiovasculaires et de 27 % des AVC. L'effet favorable observé dans ASCOT et non dans ALLHAT est peut-être dû à la

baisse plus importante du cholestérol total et LDL dans le groupe traité.

**Au vu des résultats de l'essai ASCOT [760], il paraît raisonnable d'envisager un traitement par une statine, chez les hypertendus âgés de moins de 80 ans, dont le risque cardiovasculaire à 10 ans est évalué  $\geq 20\%$  ou bien le risque de décès de cause cardiovasculaire (selon le**

modèle SCORE) évalué à 5 % ou plus. Certains travaux suggèrent que le traitement par une statine entraînerait une certaine baisse de la pression artérielle [761], mais un effet de ce type n'a pas été observé dans les études ASCOT [760] ni PHYLLIS [390]. Les valeurs cibles de cholestérol total et LDL devraient être de < 5 mmol/l (1,9 g/l) et < 3 mmol/l (1,15 g/l). Cette cible devrait être atteinte par la majorité des patients, en combinant une statine et des mesures hygiéno-diététiques. Pour les patients qui n'atteignent pas la cible, ou dont l'HDL-cholestérol, ou les triglycérides restent anormaux (< 1 mmol/l et > 2,3 mmol/l respectivement), l'adjonction d'ézétimibe [762], ou d'un autre médicament peut être indiquée, de même que le recours à un spécialiste.

## 8.2 Antiagrégants plaquettaires

Un antiagrégant plaquettaire, en particulier, l'aspirine à faible dose (75-100 mg/j), réduit le risque d'AVC et d'infarctus myocardique dans diverses populations, depuis les sujets d'âge moyen à faible risque cardiovasculaire jusqu'à ceux porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée [763]. Le risque d'événement vasculaire grave est diminué de quelque 25 %. D'un autre côté, un traitement à long terme par de l'aspirine à faible dose double le risque de saignement extracranien. Pour les patients porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée recevant de l'aspirine, le nombre de ceux qui vont ainsi éviter un événement vasculaire grave dépasse clairement celui des patients qui auront un accident hémorragique sérieux [764,765]. Il est moins certain que le

rapport bénéfice/risque soit aussi favorable chez les patients à moindre risque cardiovasculaire.

La décision de proposer de l'aspirine aux patients hypertendus doit donc être prise en fonction du risque cardiovasculaire global et de la présence d'une atteinte des organes cibles.

Des informations sur les avantages et inconvénients de l'aspirine chez les hypertendus ont été apportées par l'étude HOT [311]. Dans l'ensemble, cette étude a montré une réduction de 15 % des événements cardiovasculaires et de 36 % de l'infarctus du myocarde, sans effet sur les AVC, sans hémorragie intracrânienne, mais une augmentation de 65 % des autres événements hémorragiques. Une analyse en sous-groupes des données de HOT [764] a permis d'identifier les sujets pour lesquels ce traitement est probablement plus bénéfique que dangereux. Les patients ayant une créatinine sérique > 115  $\mu$ mol/l (> 13 mg/l) ont une diminution plus importante du risque d'événements cardiovasculaires et d'infarctus (-13 et -7 événements pour 1000 patients années) sans augmentation significative du risque hémorragique. Une balance favorable existe aussi chez les patients qui ont le risque cardiovasculaire de base le plus élevé et la PAS ou PAD de base les plus hautes (bénéfice -3,1 à -3,3 événements pour 1000 patients années, *versus* +1,0 à +1,4 saignement pour 1000 patients années).

Chez les hypertendus à moindre risque en revanche, les effets négatifs de l'aspirine contrebalancent le bénéfice. Ces observations sont en accord avec les résultats de plusieurs méta-analyses d'études de prévention primaire, com-

prenant des sujets normotendus [766-769], et avec les résultats récents de l'étude **Women Prevention Study** dans une large cohorte de sujets à faible risque, qui ont montré un très faible bénéfice net de l'aspirine [766].

Par conséquent, l'aspirine a un rapport bénéfice/risque favorable seulement chez les patients dont le risque cardiovasculaire global dépasse un certain seuil (15-20 % sur 10 ans). C'est le cas des hypertendus avec petite insuffisance rénale, de ceux âgés de plus de 50 ans avec un risque cardiovasculaire global très élevé ou un niveau de pression artérielle initiale très élevé. Il convient de noter que **dans HOT**, l'aspirine n'a pas interféré avec la baisse de la pression artérielle sous traitement [770]. Les bénéfices ont été constatés chez les patients dont la pression artérielle était efficacement contrôlée (presque tous avaient une PAD  $\leq 90$  mmHg), et il est fort possible que ce bon contrôle ait contribué à éviter une augmentation des hémorragies intracrâniennes, qui a été rapportée dans d'autres études [311,765,766-769]. Il est donc raisonnable de suggérer que chez les hypertendus à haut risque, l'aspirine ne doit être introduite que si un contrôle satisfaisant de la pression artérielle a été obtenu.

### 8.3 Contrôle glycémique

Le diabète, mais aussi l'intolérance au glucose, sont des facteurs de risque majeurs de maladies cardiovasculaires [771-773]. Comme il a été dit *section 7.2*, l'hypertension est commune dans le diabète type 2, et les patients diabétiques hypertendus ont un risque cardiovasculaire considérablement accru. Plus, l'hypertension en soi est

associée à un doublement du risque de diabète type 2 [774].

Un contrôle glycémique efficace est essentiel chez les hypertendus diabétiques. **Dans l'étude UKPDS**, les patients diabétiques de type 2 ont tiré bénéfice du contrôle glycémique intensif surtout en termes de complications microvasculaires [775]. Mais d'autres études ont montré qu'une intervention intensive sur le mode de vie et par un traitement médicamenteux pour normaliser le métabolisme glucidique protège également contre les complications macrovasculaires [776-778], et le suivi à long terme de **EDIC** a montré que ce n'était pas moins vrai pour le diabète de type 1 [779]. Il existe une relation directe entre les complications micro- ou macrovasculaires et le taux d'HbA1c, sans indication d'un seuil sous lequel le risque ne s'améliorerait plus [778, 780]. Selon les recommandations pour le traitement du diabète, les valeurs cibles sont fixées à  $\leq 6,0$  mmol/l (1,08 g/l) pour la glycémie à jeun (moyenne de plusieurs dosages), et moins de 6,5 % pour l'hémoglobine glyquée [168, 781]. Du fait de l'effet bien connu des diurétiques thiazidiques et des bêtabloquants sur le métabolisme glucidique, l'usage de ces médicaments chez des sujets intolérants au glucose risque de requérir un traitement antidiabétique plus précoce et plus intense [316, 331]. D'autres enseignements sur les effets d'un contrôle strict de la glycémie chez les diabétiques de type 2 sont attendus de deux essais à grande échelle actuellement en cours, **ACCORD** [www.accordtrial.org](http://www.accordtrial.org), [www.accordtrial.org](http://www.accordtrial.org) et **ADVANCE** [782].

# 9. Diagnostic et traitement des hypertensions secondaires

■ Une cause particulière d'élévation de la pression artérielle peut être identifiée, chez un petit pourcentage des adultes hypertendus. Un dépistage simple peut être réalisé par l'interrogatoire, l'examen clinique, et les tests biologiques de routine. De plus, une forme secondaire d'hypertension doit être suspectée si l'hypertension est sévère, d'apparition brusque ou s'aggravant rapidement, et si elle répond mal au traitement. Des procédures diagnostiques sont alors nécessaires, que nous envisageons ci-dessous.

## 9.1 Néphropathies parenchymateuses

Elles représentent la cause la plus fréquente d'hypertension secondaire. La palpation de masses bilatérales de la partie supérieure de l'abdomen évoque une polykystose rénale et incite à pratiquer une échographie abdominale. Celle-ci a presque complètement remplacé l'urographie intraveineuse dans l'exploration morphologique des reins. Elle ne nécessite pas l'injection d'un produit de contraste potentiellement néphrotoxique, elle est non invasive, et apporte toutes les informations nécessaires sur la taille des reins, leur contour,

l'épaisseur corticale, un possible obstacle sur les voies excrétrices ou des tumeurs [783]. Sur le plan fonctionnel, les explorations appropriées sont : la recherche d'une protéinurie, l'examen du sédiment urinaire (hématies et leucocytes) et le dosage de la créatinine [784, 785]. Ces tests doivent être pratiqués, chez tout patient hypertendu (*Section 3.4*). L'on peut raisonnablement exclure une néphropathie parenchymateuse, si l'examen urinaire et la créatinine sont normaux à plusieurs reprises. La présence d'hématies ou de leucocytes en excès justifie un examen au microscope du sédiment. Si les tests fonctionnels rénaux sont positifs, une exploration détaillée de cette néphropathie doit évidemment s'ensuire.

## 9.2 Hypertension rénovasculaire

L'hypertension rénovasculaire est en fréquence la seconde des hypertensions secondaires, sa prévalence étant de l'ordre de 2 % des hypertendus explorés dans des centres spécialisés [786]. Elle est due à une ou plusieurs sténoses du trajet extrarénal des artères, volontiers athéromateuses chez le sujet âgé. Une dysplasie fibromusculaire rend compte

de quelque 25 % des cas dans l'ensemble, mais c'est la cause la plus fréquente chez les sujets jeunes. Une hypertension d'apparition brusque ou d'aggravation rapide, une pression artérielle, de plus en plus, résistante au traitement, sont très suggestives de cette pathologie. D'autres signes, beaucoup plus inconstants, sont un souffle abdominal latéralisé, une hypokaliémie, une altération de la fonction rénale. La mesure de la taille des reins en échographie est un assez bon test diagnostique. Une différence de plus de 1,5 cm de longueur entre les deux reins, très évocatrice d'une sténose artérielle rénale, est trouvée dans 60-70 % des cas [787].

Le Doppler couleur permet souvent d'objectiver la sténose, surtout si elle est proche de l'ostium de l'artère [788]. Il permet, par ailleurs, de déterminer un index de résistance qui aide à prédire, peu ou prou, la réponse à une angioplastie ou à la mise en place d'un stent.

L'exploration des vaisseaux rénaux par une angiographie IRM tridimensionnelle avec injection de gadolinium est l'examen de choix pour diagnostiquer une hypertension rénovasculaire [789]. Le scanner spiralé offre une sensibilité du même ordre, mais il nécessite l'injection de produit de contraste et impose une irradiation assez importante.

Dès lors que la suspicion d'une sténose artérielle rénale est très forte, c'est l'angiographie intra-artérielle avec soustraction digitale qui est l'examen décisif. Cette procédure invasive reste le *gold standard* du diagnostic de sténose artérielle rénale. Le dosage de la rénine dans les deux veines rénales avec calcul du rapport demande une autre cathétérisation, et son caractère invasif et sa

complexité ne sont pas compensés par un niveau acceptable de sensibilité et de spécificité. Cette exploration n'est donc pas recommandée.

Le traitement d'une hypertension rénovasculaire reste un sujet controversé. On dispose de peu d'études à grande échelle et à long terme permettant de comparer différentes approches thérapeutiques, et il est difficile de prédire, chez un individu, la réponse de la pression artérielle à une revascularisation [786].

**Cela étant, les données disponibles permettent les recommandations suivantes :**

- 1) une hypertension résistante (comme définie *section 7.9*) ou un déclin progressif de la fonction rénale sont des indications à une revascularisation ;
- 2) même s'il existe encore des divergences de vues, la revascularisation chirurgicale tend à disparaître au profit de l'angioplastie [790] ;
- 3) l'angioplastie seule est le traitement de choix de la fibrodysplasie musculaire, où elle a un taux de succès élevé, c'est-à-dire une normalisation de la pression artérielle ou une amélioration avec réponse plus favorable au traitement [787, 791]. Le taux de succès thérapeutique est bien plus faible dans les lésions athéromateuses, avec une forte incidence de resténose [791], mais cette incidence peut être limitée par la pose d'un stent, procédure dorénavant usuelle après angioplastie pour une sténose athéromateuse ;
- 4) de nombreux essais ont comparé le traitement médical à l'angioplastie [792-794], leur méta-analyse montre un avantage modeste mais significatif

en faveur de l'angioplastie [795]. Le résultat de l'intervention est étroitement dépendant de l'habileté et de l'expérience de l'opérateur, et le traitement médical reste d'une importance fondamentale, chez les patients atteints de sténose athéromateuse. Le traitement médical seul est la meilleure option quand la fonction rénale est préservée, quand l'hypertension est contrôlée par le traitement, quand la sténose n'est pas trop serrée, et si l'hypertension dure depuis dix ans ou plus.

5) Le risque de progression de lésions athéromateuses est élevé, le traitement comportera donc l'adoption de règles hygiénodietétiques strictes, de l'aspirine, une statine et tous les antihypertenseurs nécessaires. On peut utiliser un diurétique thiazidique à dose adéquate, un bloqueur calcique, et il est possible d'ajouter un bloqueur du système rénine-angiotensine, sauf si la sténose est bilatérale. Ce traitement permet, généralement, d'abaisser la pression artérielle, chez la majorité des patients. Le principal risque est une détérioration aiguë de la fonction rénale par réduction de la pression de perfusion en aval de la sténose. Cet incident est plus fréquent avec les bloqueurs du système rénine-angiotensine, mais la créatinine revient, habituellement, à sa valeur antérieure lorsque le traitement est interrompu.

### 9.3 Phéochromocytome

Le phéochromocytome est une cause très rare d'hypertension secondaire (0,2 à 0,4 % de toutes les hypertension), avec une incidence annuelle estimée à 2-8 par million d'habitants [796]. Il peut être génétique ou sporadique. Environ 70 % des cas de phéochromo-

cytome comportent une hypertension, permanente ou paroxystique (avec dans ce cas des symptômes tels que céphalées, sueurs, palpitations, pâleur) dans une proportion à peu près identique. Son diagnostic repose sur la mise en évidence d'une augmentation des catécholamines ou de leurs dérivés, dans le sang ou dans les urines. Il peut être facilité par des tests pharmacologiques. Ce sont ensuite les examens d'imagerie fonctionnelle qui localiseront la tumeur.

L'examen de dépistage le plus sensible (97-98 %) est le dosage des métanéphrines libres plasmatiques, couplé à celui des métanéphrines fractionnées urinaires. Comme, malheureusement, le dosage plasmatique n'est pas disponible en routine, les dosages urinaires des métanéphrines et catécholamines restent la méthode de choix [797]. Des valeurs très élevées permettent de conclure sans autre test [798]. En revanche, si l'augmentation est modeste alors qu'il existe une forte suspicion clinique, des tests de stimulation ou de suppression par le glucagon ou la clonidine respectivement, peuvent être utiles. Cependant, en cas de valeurs biochimiques limites (et compte tenu de la spécificité limitée des tests pharmacologiques), nombre de cliniciens préfèrent recourir directement à l'imagerie [799]. Le test au glucagon doit être réalisé sur un patient efficacement traité par un alpha-bloquant, pour éviter une poussée hypertensive lors de l'injection. Le test de suppression par la clonidine est considéré négatif lorsqu'il entraîne une forte diminution des catécholamines plasmatiques [800].

Une fois le diagnostic de phéochromocytome posé, il est nécessaire de localiser la tumeur [801]. Celle-ci est située dans 95 % des cas, dans ou à proximité immédiate, d'une glande surrénale. Il s'agit le plus souvent de tumeurs assez volumineuses, qui peuvent être vues en échographie. Les examens les plus sensibles (98-100 %) sont le scanner et surtout l'IRM, dont la spécificité peut être, cependant, médiocre (50 %). En complément, une scintigraphie à la métaïodobenzylguanidine (MIBG) peut être précieuse pour localiser un phéochromocytome extra-surrénalien ou des métastases (10 % des phéochromocytomes sont malins), ou simplement pour apporter une confirmation fonctionnelle à la visualisation de la tumeur en imagerie.

Plusieurs affections familiales sont associées à une fréquence accrue de phéochromocytome, incluant la néoplasie endocrine multiple de type 2 (NEM2), la maladie de Von Hippel Lindau (VHL), et la neurofibromatose de type 1. Les paragangliomes familiaux s'associent souvent aussi au phéochromocytome. Il est donc recommandé de proposer aux patients et à leur famille des tests génétiques, surtout si le phéochromocytome est associé à une maladie héréditaire. À ce jour, des mutations germinales de cinq gènes ont été décrites avec des affections héréditaires associées au phéochromocytome [802].

Le traitement définitif est l'ablation de la tumeur. Le patient doit être convenablement préparé avant ce geste. La préparation comprend le traitement par un alphabloquant, et un bêtabloquant peut ensuite être ajouté. C'est seulement après que l'interven-

tion peut avoir lieu, souvent de nos jours, par voie laparoscopique, et juste précédée d'un remplissage volémique adéquat. Cette précaution est nécessaire car le phéochromocytome crée, à long terme, une natriurèse de pression et une veinoconstriction, responsables d'une déplétion volémique qui peut être importante.

#### 9.4 Hyperaldostéronisme primaire

L'hyperaldostéronisme primaire est devenu, depuis quelques années, un domaine majeur de controverse dans la prise en charge de l'hypertension. La raison en est que, sa prévalence parmi les hypertendus non sélectionnés varie suivant les études de 1 à 11 % [803, 804]. Le dosage de la kaliémie est réputé le test de dépistage essentiel, mais en fait peu de patients sont hypokaliémiques à un stade précoce de la maladie [805, 806]. Quelque 30 % des cas d'hyperaldostéronisme primaire sont provoqués par un adénome surrénal, plus fréquent chez les femmes, et rare chez les enfants. Les 70 % restants sont causés par une hyperplasie surrénale, il est, par ailleurs, de rares cas de carcinome surrénal et de pathologie autosomique dominante d'hyperaldostéronisme suppressible par les glucocorticoïdes [806].

Le profil de pression artérielle est celui d'une élévation modérée, parfois plus sévère, résistant au traitement. L'hyperaldostéronisme suppressible par les glucocorticoïdes apparaît généralement dans l'enfance. Des associations ont été décrites entre l'hyperaldostéronisme primaire, le phéochromocytome, l'hyperparathyroïdie, ou l'acromégalie. Il a été suggéré [807] que les seuls

patients hypokaliémiques (avant traitement) ou vraiment résistants devraient être explorés. L'hyperaldostéronisme suspecté dans ces circonstances peut alors être confirmé par un test de suppression par la fludrocortisone (par laquelle un traitement de quatre jours ne réduit pas l'aldostérone plasmatique au-dessous de sa valeur seuil), et le dosage de la rénine et de l'aldostérone dans des conditions standardisées [808].

Depuis quelques années, la tendance est d'évaluer le rapport aldostérone/rénine [809]. Néanmoins, l'aldostérone peut être élevée et la rénine basse, chez les sujets noirs ou âgés, un rapport aldostérone/rénine élevé peut s'observer en cas d'insuffisance rénale quand une hyperkaliémie stimule l'aldostérone, et lors de quelques rares mutations génétiques augmentant le taux d'aldostérone.

Dans une méta-analyse de 19 études ayant inclus 10 396 patients, il est apparu une grande variabilité du rapport aldostérone/rénine. Des rapports élevés ont été trouvés chez 5,5 à 39 % des patients, mais un adénome a pu être mis en évidence chez seulement 0 à 6,5 % [810]. L'utilité de ce rapport reste donc controversée.

L'imagerie des surrénales est réalisée par le scanner, l'IRM ou une scintigraphie au cholestérol marqué. Cependant, des adénomes vus au scanner ou à l'IRM peuvent s'avérer n'être que des hyperplasies. Il est probable que les faux positifs sont assez fréquents, d'autant qu'une hyperplasie nodulaire de la zone glomérulée peut coexister avec un adénome fonctionnel, et que nombre d'adénomes observés en imagerie sont non fonctionnels [811]. Il en résulte que l'imagerie peut avoir besoin d'un

complément par un cathétérisme des veines surrénales. Selon certaines études, en l'absence de cette procédure et en fondant le diagnostic sur le seul scanner, 25 % des patients subiraient une surrénalectomie inutile [812].

La technique chirurgicale d'ablation de l'adénome est une surrénalectomie laparoscopique. Les séries publiées font état d'une mortalité nulle et d'un minimum d'incidents avec une durée moyenne d'hospitalisation de 2,6 jours. Préalablement à la chirurgie ou en cas d'hyperplasie, un traitement par la spironolactone est recommandé. Ce traitement a, néanmoins, des effets secondaires telle une gynécomastie, qui peuvent limiter son usage. Dans ce cas, l'éplérénone peut être envisagée, mais aux doses usuelles son effet est moindre que celui de la spironolactone [813].

## 9.5 Syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing touche moins de 0,1 % de la population [814]. L'hypertension y est fréquente, de l'ordre de 80 %, plutôt 50 % chez les enfants et les adolescents. Habituellement le diagnostic est facilement évoqué devant les signes physiques du patient. La mesure de la cortisolurie est le test diagnostique le plus simple et fiable, et une valeur de plus de 110 mmol (40  $\mu\text{g}$ ) est très évocatrice d'un syndrome de Cushing. Le diagnostic est alors confirmé par un test de suppression par la dexaméthasone, soit l'épreuve sur deux jours à faible dose (0,5 mg toutes les 6 heures, 8 doses au total), soit le test rapide (1 mg à 23 heures). Dans l'épreuve sur deux jours, une cortisolurie restant supérieure à 27 mmol/j (10  $\mu\text{g}$ ) au deuxième jour

permet d'affirmer le diagnostic. Il en est de même si le cortisol plasmatique est supérieur à 140 nmol (50 µg/l) à 8 heures après le test rapide. Un résultat normal élimine le diagnostic. Récemment, une approche plus aisée a été proposée par un simple dosage du cortisol plasmatique ou salivaire, en milieu ou fin de nuit [815]. Des explorations complémentaires et une imagerie permettent de différencier les formes étiologiques de l'affection.

### 9.6 Syndrome d'apnées du sommeil

Le syndrome d'apnées du sommeil (SAS) est caractérisé par des épisodes récurrents d'arrêt du flux respiratoire, lié à un collapsus des voies aériennes supérieures en inspiration, dont résulte une diminution de la saturation en oxygène [816]. Le SAS doit être évoqué, chez les patients obèses, surtout si leur hypertension résiste au traitement médical conventionnel [736-739]. Les patients classés *non dippers* en MAPA doivent également être explorés en ce sens.

Les symptômes du SAS comportent une somnolence diurne, une difficulté de concentration, un sommeil non réparateur, des épisodes d'étouffement durant le sommeil, des apnées nocturnes dont témoigne le partenaire, une nycturie, des troubles du caractère, une diminution de la libido, et un risque accru d'accidents de la circulation.

Chaque fois qu'existe une suspicion, il convient d'utiliser l'un des questionnaires validés : l'échelle de sommeil d'Epworth, ou le Questionnaire de Berlin. La polysomnographie reste le *gold standard* de l'évaluation d'un trouble respiratoire nocturne. L'index

d'apnée-hypopnée (le nombre d'épisodes par heure) sert d'échelle pour la présence et la sévérité du syndrome. Un index de 5 à 15 indique une apnée légère, de 15 à 30 une apnée modérée, supérieur à 30 une apnée sévère.

Un SAS non traité peut avoir des conséquences néfastes directes sur la structure et la fonction cardiovasculaires par différents mécanismes, activation sympathique, stress oxydatif, inflammation et dysfonction endothéliale [738]. Une contribution notable de ce syndrome à l'élévation de la pression est probable, chez de nombreux patients hypertendus [817, 818], l'effet presseur pouvant résulter d'une altération des réflexes régulateurs et d'une dysfonction endothéliale [819]. Chez les obèses, la perte de poids améliore le syndrome, de même qu'une respiration en pression positive.

### 9.7 Coarctation de l'aorte

C'est une forme rare d'hypertension, observée chez l'enfant ou l'adulte jeune. Le diagnostic en est généralement évident à l'examen clinique. Il existe un souffle mésosystolique, qui peut devenir continu avec le temps, entendu à la partie antérieure du thorax et dans le dos. Les pouls fémoraux sont absents, ou retardés par rapport au pouls radial. L'hypertension est constatée aux membres supérieurs, tandis que la pression artérielle est basse, voire non mesurable, aux membres inférieurs.

Après cure chirurgicale ou pose d'un stent, surtout chez l'adulte, l'hypertension peut persister du fait d'une atteinte vasculaire chronique, et chez nombre de patients la poursuite d'un traitement antihypertenseur est nécessaire.

### 9.8 Hypertension induite par des médicaments

Nombre de produits ou de médicaments peuvent augmenter la pression artérielle, parmi lesquels la réglisse, les contraceptifs oraux, les stéroïdes, les AINS, la cocaïne et les amphétamines, l'érythropoïétine, la

cyclosporine, le tacrolimus. L'enquête sur la prise de médicaments ou autres doit donc être soigneuse lors du premier interrogatoire du patient, et l'usage possible de médicaments susceptibles d'influer sur la pression artérielle doit être régulièrement surveillé.

# 10. Le suivi

(Encadré 22)

■ Les consultations doivent être fréquentes (toutes les deux à quatre semaines) durant la phase de titration du traitement, pour ajuster au mieux celui-ci (augmentation de la dose, adjonction d'un autre médicament, ou au contraire réduction de dose ou suppression d'un médicament) en fonction de la pression artérielle obtenue et de l'apparition d'effets indésirables. Durant cette période, la titration et l'atteinte des objectifs peuvent être facilitées par une automesure à domicile. Une fois les objectifs atteints, y compris la pression artérielle cible et la correction des autres facteurs de risque modifiables, la fréquence des consultations peut être largement réduite. Les patients porteurs d'une hypertension modérée et d'un faible risque cardiovasculaire peuvent être revus tous les six mois, les situations plus sévères justifiant une fréquence supérieure.

**Des contrôles fréquents sont nécessaires chez les patients soumis aux seules mesures hygiéno-diététiques dans la mesure où :**

- 1) l'observance de ces mesures est médiocre [500,584];
- 2) la réponse tensionnelle est variable [820]; et

3) ce traitement nécessite souvent un renforcement, et, en cas d'échec, le passage rapide à un traitement médicamenteux.

L'automesure à domicile peut aider aussi à augmenter l'intervalle entre consultations, et des méthodes nouvelles telles que la télétransmission des chiffres au cabinet du médecin, peuvent simplifier encore le planning des consultations, tout en améliorant l'adhésion du patient à son traitement [821].

Cependant, un écart trop important entre les consultations n'est pas souhaitable, car le traitement dépend largement aussi d'une relation médecin-patient de qualité, que ces consultations permettent de maintenir. Si les valeurs cibles de pression artérielle ne sont pas atteintes au bout de six mois ou en cas de perte d'un contrôle antérieurement satisfaisant, il convient d'adresser le patient à un médecin ou un centre spécialiste de l'hypertension.

Même si, cela comporte des difficultés, une évaluation périodique de l'atteinte des organes cibles est bénéfique, car une absence de progression a des implications pronostiques favorables (*Section 4.5*). Il est impossible de proposer un planning précis, mais l'on

*Recommandation 22 :***Suivi du patient**

- L'ajustement thérapeutique nécessite des consultations fréquentes jusqu'à obtention du contrôle, pour pouvoir s'adapter rapidement aux variations de la pression artérielle ou à l'apparition d'effets indésirables.
- La fréquence de ces consultations peut être largement réduite une fois le contrôle obtenu. Il faut, néanmoins, éviter les intervalles trop longs, car ils ne sont pas favorables à une bonne relation médecin-patient, indispensable à une bonne observance thérapeutique.
- Les patients à faible risque ou dont l'hypertension est de grade 1 peuvent être revus tous les six mois, et des automesures régulières à domicile peuvent encore allonger cet intervalle. À l'inverse la surveillance doit être plus serrée, chez les patients à risque élevé ou très élevé. C'est aussi le cas des patients qui ne reçoivent qu'un traitement non

médicamenteux, du fait des résultats variables et de l'observance médiocre de ce type de traitement.

- Les consultations de suivi doivent s'assurer du contrôle durable de tous les facteurs de risque modifiables, et vérifier une éventuelle atteinte des organes cibles. Dans la mesure où les modifications de l'HVG ou de l'épaisseur intima-média carotidienne sous l'effet du traitement sont lentes, il n'y a aucune raison de répéter ces explorations plus d'une fois par an.
- Le traitement doit être poursuivi à vie. Si le diagnostic initial était correct, l'arrêt du traitement est habituellement suivi par une réapparition de l'hypertension. Une décroissance prudente peut être tentée chez des patients à faible risque et bien contrôlés depuis longtemps, surtout si les mesures non pharmacologiques ont de bonnes chances d'être suivies.

peut garder en mémoire que les modifications de la protéinurie induites par le traitement se produisent en quelques semaines [473], tandis que des modifications d'une HVG ne sont manifestes qu'après un an, et se poursuivent au-delà [357].

Un arrêt du traitement par un patient, dont le diagnostic d'hypertension essentielle avait été correct, est habituellement suivi, tôt ou tard, par un retour des chiffres de pression artérielle à leur valeur élevée antérieure. Néanmoins, après une période prolongée de normalisation, il est envisageable de tenter une

diminution progressive et prudente des doses ou du nombre de médicaments, surtout si les patients se conforment strictement aux règles hygiéno-diététiques. En effet, le contrôle de la pression artérielle peut, dans une certaine mesure, corriger les modifications vasculaires anatomiques (le remodelage artériolaire) qui maintiennent la pression artérielle à un niveau élevé [476]. Ces tentatives de « désescalade » du traitement doivent être entourées de prudence et d'une surveillance attentive de la pression artérielle, de préférence avec une automesure à domicile.

# 11. Mise en œuvre des recommandations

■ Les preuves sont écrasantes de ce que l'hypertension est un facteur de risque cardiovasculaire majeur, et que les traitements antihypertenseurs réduisent largement ce risque.

**Malgré cela, les études réalisées sur divers continents, et entre autres dans certains pays d'Europe [822], indiquent que :**

1) une proportion non négligeable d'hypertendus ne sont pas au courant de leur pathologie, ou s'ils le sont, ne sont pas traités [605, 823], et  
2) il est rare que les pressions cibles soient atteintes, que le traitement soit prescrit et le patient suivi par un généraliste ou un spécialiste [824, 825]. La normalisation de la PAS est particulièrement rare, et les valeurs plus basses (< 130 mmHg) recommandées, chez les diabétiques et les sujets à très haut risque, ne sont qu'exceptionnellement atteintes [825]. C'est sans doute la raison pour laquelle l'hypertension reste la principale cause de mortalité à travers le monde et dans les pays industrialisés. Cela souligne l'absolue nécessité d'étendre à une plus grande fraction de la population les procédures qui permettent de diagnostiquer l'hypertension,

et de « capter » un plus grand nombre de patients afin qu'ils soient soumis à un traitement efficace (*Encadré 23*).

Le propos de cette recommandation est de contribuer à l'obtention de cet objectif. Néanmoins, il ne suffit pas de publier une recommandation pour y parvenir. Un processus continu de mise en œuvre est nécessaire, impliquant tout à la fois éducation et audit. Une mise en œuvre réussie suppose un effort concerté des professionnels de santé, conscients de l'importance de l'enjeu. L'approche de la maladie hypertensive peut varier entre les pays européens. Dans certains pays, la prévention des maladies cardiovasculaires, y compris le diagnostic et le traitement de l'hypertension, relève essentiellement des soins primaires sous la responsabilité de généralistes, d'infirmières spécialisées et d'autres professionnels. Dans d'autres pays, les spécialistes et les médecins hospitaliers sont beaucoup plus largement impliqués. Les recommandations émanant d'un groupe international d'experts doivent donc être adaptées à l'échelon national, suivant la culture de chaque pays, sa situation socio-économique, et son système de soins.

Le premier prérequis pour la mise en œuvre en pratique d'une recommandation est son acceptation sans réserve par les Sociétés nationales d'hypertension. Dans cet esprit, la présente recommandation a été préparée avec le quatrième groupe de travail des Sociétés européennes de prévention des maladies cardiovasculaires [71]. Elle est donc en harmonie avec celle qui sera publiée, en 2007 également, par ce groupe de travail. Non moins important, est le fait que l'ESH et l'ESC font partie d'une plateforme de sociétés impliquées dans la prévention des maladies cardiovasculaires en pratique clinique, dans le cadre du Joint Prevention Committee. Les autres partenaires de cette plateforme sont : l'European Atherosclerosis Society, l'European Association for the Study of Diabetes, l'International Diabetes Federation-Europe, WONCA- Europe (European Society of General Practice/Family Medicine), l'European Heart Network, et l'International Society of Behavioural Medicine. Ce partenariat est crucial, car les médecins généralistes ont plus de chances d'accepter, et d'appliquer une recommandation si elle émane d'un groupe qu'ils connaissent.

Une mise en œuvre réussie demande une bonne conscience des barrières séparant recommandations et pratique. La première de ces barrières est la connaissance et l'acceptation par les médecins. La connaissance est entravée par le grand nombre de *guidelines* par lesquelles les médecins sont inondés, et leur multiplication par de trop nombreuses Sociétés scientifiques, organisations locales ou organismes de santé.

### Recommandation 23:

#### Comment améliorer l'observance

- Bien informer le patient des risques liés à l'hypertension et du bénéfice d'un traitement adéquat.
- Lui fournir des indications claires et par écrit sur tout ce qui concerne son traitement.
- Adapter le régime thérapeutique à son style de vie et ses contraintes.
- Réduire dans toute la mesure du possible le nombre de comprimés à absorber chaque jour.
- Impliquer le conjoint ou la famille dans l'information sur la maladie et la stratégie thérapeutique.
- Faire appel à l'automesure à domicile et à des stratégies comportementales telles que des pense-bêtes.
- Accorder la plus grande attention à tout effet secondaire, même minime, en étant prêt à faire un changement thérapeutique si nécessaire.
- Dialoguer avec le patient à propos de son observance, et s'informer de tout problème de cet ordre.
- Proposer un système d'aide fiable, et un coût thérapeutique raisonnable.

Toute discordance, même mineure, entre recommandations, génère la confusion. La suspicion apparaît très vite que les recommandations soient biaisées par les caprices scientifiques des experts ou par des influences externes provenant de l'industrie pharmaceutique, ou d'organismes de soins publics

ou privés. De plus les médecins sont conscients, à juste titre, de ce que leur tâche est de gérer des individus, différents les uns des autres, tandis que les recommandations, par nécessité, ont une portée plus générale. Cet aspect des choses a été examiné avec soin dans la **recommandation ESH/ESC de 2003** [3], et le choix de rendre celle-ci informative et non prescriptive dans la mesure du possible a sans doute été une raison majeure de sa large acceptation. Ce choix a été réitéré pour la présente recommandation.

Les barrières à la mise en œuvre tiennent, non seulement, aux médecins, mais aussi aux patients. L'adhésion aux mesures hygiéno-diététiques et l'observance à long terme des traitements médicamenteux souvent multiples sont des problèmes majeurs. Les mesures hygiéno-diététiques ont trop souvent été regardées comme un vœu incantatoire plus qu'une règle à mettre en œuvre en pratique, et comme une alternative peu chère par rapport au prix des traitements médicamenteux, alors qu'une coûteuse approche professionnelle guidée par des experts en médecine comportementale serait souvent nécessaire.

À côté du médecin et du patient, le système de santé peut être lui-même une barrière. Les prestataires de soins considèrent parfois, à tort, que le traitement de l'hypertension est affaire

de quelques consultations rapides, et remboursent les médecins à hauteur de ce modeste objectif. Ils voient souvent les recommandations comme un moyen de réduire les coûts et de limiter les remboursements aux situations à hauts risques, établies par des seuils arbitraires. C'est pourquoi, il faudrait que ceux qui établissent ces règles et tous les responsables des systèmes de santé soient impliqués dans le développement d'un programme global de prévention.

Le comité est bien conscient de ce que le seul fait de publier cette recommandation ne va pas, par soi seul, résoudre le problème.

**Mais, elle peut être utile dans le cadre d'une stratégie plus large de médecine préventive fondée sur les preuves, où elle peut servir comme :**

- Un consensus entre tous les partenaires impliqués dans le dépistage et le traitement de l'hypertension.
- Une base pour l'enseignement et la formation.
- Une maquette pour les groupes de travail nationaux, qui peut être adoptée ou adaptée aux politiques nationales et aux ressources disponibles.
- Une référence fondée sur des preuves scientifiques pour identifier les meilleurs outils thérapeutiques pour contrôler l'hypertension.
- Une bonne base pour des travaux d'économie de la santé.

# Références

## Mots clés des références

CT : controlled trial ; GL : guidelines/experts'opinion ;

MA : meta-analysis ; OS : observational study ;

RT : randomized trial ; RV : review.

1. Guidelines Sub-Committee. 1993 Guidelines for the management of mild hypertension : memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension meeting. *J Hypertens* 1993 ; 11 : 905 – 918. GL
2. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999 ; 17 : 151 – 183. GL
3. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003 ; 21 : 1011 – 1053. GL
4. Top 10 papers published. *The Scientist* 2005 ; 19 : 26. OS
5. ESH/ESC Hypertension Practice Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians : 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003 ; 21 : 1779 – 1786. GL
6. Simoons ML, van der Putten N, Wood D, Boersma E, Bassand J.-P. The Cardiology Information System : the need for data standards for integration of systems for patient care, registries and guidelines for clinical practice. *Eur Heart J* 2002 ; 23 : 1148 – 1152. GL
7. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. 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 : 765 – 774. MA
8. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure : a cooperative study. *JAMA* 1977 ; 237 : 255 – 261. GL
9. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1980 ; 140 : 1280 – 1285. GL
10. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA, Godwin J, Qizilbash N, Taylor JO, Hennekens CH. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure : overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 ; 335 : 827 – 839. MA
11. Prospective Studies Collaboration. 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 : 1903 – 1913. MA
12. European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000 [www.dphpc.ox.ac/UKbhfprg](http://www.dphpc.ox.ac/UKbhfprg). RV 13 Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor : prevention and treatment. *JAMA* 1996 ; 275 : 1571 – 1576. OS
14. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996 ; 275 : 1557 – 1562. OS
15. Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 381 – 386. OS
16. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 13 – 18. OS
17. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension : analysis of worldwide data. *Lancet* 2005 ; 365 : 217 – 223. OS
18. Martiniuk AL, Lee CM, Lawes CM, Ueshima H, Suh I, Lam TH, Gu D, Feigin V, Jamrozik K, Ohkubo T, Woodward M, for the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. Hypertension : its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region. *J Hypertens* 2007 ; 25 : 73 – 79. OS
19. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Karstainen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003 ; 289 : 2363 – 2369. OS

20. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347 – 1360. RV
21. Franklin SS. Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl 5): S29 – S36. RV
22. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, Ducimetiere P, Guize L. 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: 673 – 680. OS
23. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865 – 872. MA
24. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392 – 400. OS
25. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410 – 1415. OS
26. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, Gueyffier F, Boissel JP, INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; 20: 145 – 151. MA
27. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, Wang JG, Fagard RH, Safar ME. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085 – 1089. MA
28. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H, on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588 – 2605. GL
29. Pickering G. The nature of essential hypertension. *J & A. Churchill Ltd, London* 1961; 1 – 151. RV
30. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rocella EJ, National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206 – 1252. GL
31. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003 – 1010. OS
32. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682 – 1686. OS
33. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291 – 1297. OS
34. Mancia G, Grassi G. European, American and British Guidelines: similarities and differences. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension. A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 571 – 575. RV
35. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Suppl 1): S3 – S10. OS
36. Thomas F, Rudnicki A, Bacri AM, Bean K, Guize L, Benetos A. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37: 1256 – 1261. OS
37. Wei M, Mitchell BD, Haffner SM, Stern MP. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all-cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans. The San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 1058 – 1065. OS
38. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116: 1713 – 1724. OS
39. Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006; 24: 837 – 843. OS
40. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005; 45: 1072 – 1077. OS
41. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005; 112: 3384 – 3390. OS
42. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relationship between baseline risk factors and coronary heart disease and total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Prev Med* 1986; 15: 254 – 273. OS
43. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998; 16: 1407 – 1414. GL

44. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601 – 1610. GL
45. D'Agostino RBS, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001; 286: 180 – 187. OS
46. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Pousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987 – 1003. OS
47. World Health Organization/International Society of Hypertension. 2003 World Health Organization (WHO)/ International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983 – 1992. GL
48. Evans JG, Rose G. Hypertension. *Br Med Bull* 1971; 27: 37 – 42. RV
49. 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) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults *JAMA*. 2001; 285: 2486 – 2497. GL
50. Dzaug VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114: 2850 – 2870. RV
51. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31 – 41
52. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 84 – 93
53. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Palmieri V, Gerdtts E, Smith G, Nieminen MS, Dahlöf B, Ibsen H, Devereux RB. Albuminuria predicts cardiovascular events independently of left ventricular mass in hypertension: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 453 – 459. OS
54. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664 – 670. OS
55. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236 – 1241. OS
56. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, Tangelder MJ, van Sambeek MH, van den Meiracker AH, Poldermans D. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166: 529 – 535. OS
57. Devereux RB, Wachtell K, Gerdtts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlöf B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350 – 2356. OS
58. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y. 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. OS
59. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, Snapinn S, Cooper ME, Mitch WE, Brenner BM. Albuminuria, a Therapeutic Target for Cardiovascular Protection in Type 2 Diabetic Patients With Nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921 – 927. OS
60. Olsen MH, Wachtell K, Ibsen H, Lindholm LH, Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Oikarinen L, Okin PM, LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. *J Hypertens* 2006; 24: 775 – 781. OS
61. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, de Simone G, Devereux RB, Porcellati C. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16: 895 – 899. MA
62. Benetos A, Rudnicki A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44 – 52. OS
63. Palatini P, Thijs L, Staessen JA, Fagard RH, Bulpitt CJ, Clement DL, de Leeuw PW, Jaaskivi M, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Parati G, Rodicio JL, Roman E, Sarti C, Tuomilehto J, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2313 – 2321. OS
64. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham study. *Am Heart J* 1987; 113: 1489 – 1494. OS
65. Palatini P, Benetos A, Grassi G, Julius S, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz Z, Parati G, Pessina AC, Ruliope LM, Zanchetti A. European Society of Hypertension Identification and management of

- the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting. *J Hypertens* 2006; 24: 603 – 610. GL
66. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585 – 588. OS
  67. King DE, Everett CJ, Mainous AG 3rd, Liszka HA. Long-term prognostic value of resting heart rate in subjects with prehypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19: 796 – 800. OS
  68. Palatini P, Casiglia E, Pauletto P, Staessen J, Kaciroti N, Julius S. Relationship of tachycardia with high blood pressure and metabolic abnormalities: a study with mixture analysis in three populations. *Hypertension* 1997; 30: 1267 – 1273. OS
  69. Mancia G, Bombelli M, Corrao G, Facchetti R, Madotto F, Giannattasio C, Trevano FQ, Grassi G, Zanchetti A, Sega R. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40 – 47. OS
  70. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937 – 952. OS
  71. Fourth Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2007; in preparation. GL
  72. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53: 96 – 104. OS
  73. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. J Hypertens* 1998; 16: 1585 – 1592. OS
  74. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Masselli L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47: 155 – 161. OS
  75. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P. European Society of Hypertension Recommendations for Conventional, Ambulatory and Home Blood Pressure Measurement. *J Hypertens* 2003; 21: 821 – 848. GL
  76. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *Br Med J* 2001; 322: 531 – 536. GL
  77. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19: 1755 – 1763. OS
  78. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press* 1995; 4: 148 – 156. OS
  79. Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Hennig M, Zanchetti A. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic an ambulatory blood pressure. Data from the ELSA Study. *J Hypertens* 2007; 25: 1087 – 1094. OS
  80. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997; 15: 1493 – 1502. OS
  81. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464 – 1470. OS
  82. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 22 – 29. OS
  83. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528 – 536. OS
  84. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19: 1981 – 1989. OS
  85. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual J.-M. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S81 – S84. OS
  86. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji H, Satoh H, Nagai K, Hisamichi S, Abe K. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, Northern Japan. *Blood Press Monit* 1996; 1: 251 – 254. OS
  87. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G, Nachev C, Palatini P, Parati G, Tuomilehto J, Webster J. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539 – 546. OS
  88. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der

- Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003; 348: 2407 – 2415. OS
89. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111: 1777 – 1783. OS
90. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out-of-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22: 1663 – 1666. OS
91. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005; 46: 156 – 161. OS
92. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 801 – 807. OS
93. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension* 2005; 45: 499 – 504. OS
94. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005; 45: 240 – 245. OS
95. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *New Engl J Med* 2006; 354: 2368 – 2374. RV
96. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712 – 718. OS
97. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992; 10: 385 – 391. OS
98. Mancia G, Ulian L, Parati G, Trazzi S. Increase in blood pressure reproducibility by repeated semi-automatic blood pressure measurements in the clinic environment. *J Hypertens* 1994; 12: 469 – 473. OS
99. Parati G, Pomidossi G, Casadei V, Mancia G. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; 7: 597 – 601. OS
100. Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 311 – 315. OS
101. Staessen JA, Thijs L, Clement D, Davidson C, Fagard R, Lehtonen A, Mancia G, Palatini P, O'Brien ET, Parati G, Webster J, Amery A. Ambulatory blood pressure decreases on long-term placebo treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 1035 – 1039. OS
102. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397. RV
103. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsuura M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. 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: 2183 – 2189. OS
104. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793 – 801. OS
105. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline, The Ohasama Study. *Hypertension* 2006; 47: 149 – 154. OS
106. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens* 2006; 19: 243 – 250. OS
107. Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992; 70: 65 – 68. OS
108. Rocco MB, Barry J, Campbell S, Nabel E, Cook EF, Goldman L, Selwyn AP. Circadian variation of transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75: 395 – 400. OS
109. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Roberts R, Robertson T. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315 – 1322. OS
110. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke* 1998; 29: 992 – 996. MA
111. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978; 1: 795 – 797. OS
112. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation* 2003; 107: 1401 – 1406. OS
113. Mancia G, Zanchetti A. Cardiovascular regulation during sleep. In: Orem J, editor. *Handbook of Physiology during Sleep*. New York: Academic Press; 1980. pp. 1 – 55. RV
114. El-Tamimi H, Mansour M, Pepine CJ, Wargovich TJ, Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation* 1995; 92: 3201 – 3205. OS

115. Otto ME, Svatikova A, Barretto RB, Santos S, Hoffmann M, Khanderia B, Somers V. Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation* 2004; 109: 2507 – 2510. OS
116. Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, Litchfield WR, Vaughan DE. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32: 965 – 971. OS
117. Weber MA. The 24-hour blood pressure pattern: does it have implications for morbidity and mortality? *Am J Cardiol* 2002; 89: 27A – 33A. RV
118. Undar L, Turkay C, Korkmaz L. Circadian variation in circulating platelet aggregates. *Ann Med* 1989; 21: 429 – 433. OS
119. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993; 11: 1133 – 1137. OS
120. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation* 2000; 102: 1536 – 1541. OS
121. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Schillaci G, Sacchi N, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Monit* 1996; 1: 3 – 11. OS
122. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti-Trevano F, Grassi G, Sega R. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: result of the PAMELA study. *Hypertension* 2007; in press. OS
123. Staessen J, Fagard RH, Lijnen PJ, Van Hoof R, Amery AK. Mean and range of the ambulatory pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 723 – 727. MA
124. Mancia G, Sega R, Bravi C, De Vito G, Valagussa F, Cesana G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA Study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377 – 1390. OS
125. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. *Hypertension* 1998; 32: 255 – 259. OS
126. Sakuma M, Imai Y, Nagai K, Watanabe N, Sakuma H, Minami N, Satoh H, Abe K. Reproducibility of home blood pressure measurements over a 1-year period. *Am J Hypertens* 1997; 10: 798 – 803. OS
127. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Kato J, Kikuchi N, Nishiyama A, Aihara A, Sekino M, Kikuya M, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. 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: 971 – 975. OS
128. Zarnke KB, Feagan BG, Mahon JL, Feldman RD. A randomized study comparing a patient-directed hypertension management strategy with usual office-based care. *Am J Hypertens* 1997; 10: 58 – 67. OS
129. Pickering T, James GD, Boddie C, Hrasnick FA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225 – 228. OS
130. Parati G, Ulian L, Santucci C, Ombroni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998; 31: 1185 – 1189. OS
131. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983; 2: 695 – 698. OS
132. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Grassi G, Casadei R, Zanchetti A. Alerting reaction and rise in blood pressure during measurement by physician and nurse. *Hypertension* 1987; 9: 209 – 215. OS
133. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846 – 853. OS
134. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of masked hypertension and white-coat hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 508 – 515. OS
135. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Cardiovascular outcome in white-coat versus sustained mild hypertension. A 10-year follow-up study. *Circulation* 1998; 98: 1892 – 1897. OS
136. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Gasowski J, Bulpiet CJ, Clement D, de Leeuw PW, Dobovisek J, Jaaskivi M, Leonetti G, O'Brien E, Palatini P, Parati G, Rodicio JL, Vanhanen H, Webster J. Response to antihypertensive treatment in older patients with sustained or nonsustained systolic hypertension. *Circulation* 2000; 102: 1139 – 1144. OS
137. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion J.-M. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 1342 – 1349. OS
138. Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, Schillaci G, Schwartz JE, Pickering TG, Imai Y, Ohkubo T, Kario K. Short-and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 203 – 208. OS
139. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. *Circulation* 2001; 104: 1385 – 1392. OS
140. Wing LMH, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid C. Reverse white-coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20: 639 – 644. OS
141. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation* 2003; 107: 1297 – 1302. OS

142. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, Staessen JA. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005; 45: 493 – 498. OS
143. Mancía G, Parati G. Reactivity to physical and behavioral stress and blood pressure variability in hypertension. In: Julius S, Bassett DR. (editors). *Handbook of Hypertension*. Vol 9. Behavioral Factors in Hypertension. Elsevier Sci Publ: 1987. pp. 104 – 122. RV
144. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine Position Stand: Exercise and Hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36: 533 – 553. GL
145. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 1831 – 1836. OS
146. Carroll D, Smith GD, Shipley MJ, Steptoe A, Brunner EJ, Marmot MG. Blood pressure reactions to acute psychological stress and future blood pressure status: a 10-year follow-up of men in the Whitehall II study. *Psychosom Med* 2001; 63: 737 – 743. OS
147. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A. Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1994; 7: 234 – 241. CT
148. Fagard R, Staessen J, Amery A. Exercise blood pressure and target organ damage in essential hypertension. *J Hum Hypertension* 1991; 5: 69 – 75. OS
149. Filipovsky J, Ducimetiere P, Safar M. Prognostic significance of exercise blood pressure and heart rate in middle-aged men. *Hypertension* 1992; 20: 337 – 339. OS
150. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn J.F. Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? *Ann Intern Med* 1992; 116: 203 – 210. OS
151. Smith DHG, Neutel JM, Graettinger WF, Myers J, Froelicher VF, Weber MA. Impact of left ventricular hypertrophy on blood pressure responses to exercise. *Am J Cardiol* 1992; 69: 225 – 228. OS
152. Fagard R, Staessen J, Thijs L, Amery A. Relation of left ventricular mass and filling to exercise blood pressure and rest blood pressure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 53 – 57. OS
153. Markovitz JH, Raczynski JM, Lewis CE, Flack J, Chesney M, Chettur V, Hardin JM, Johnson E. Lack of independent relationships between left ventricular mass and cardiovascular reactivity to physical and psychological stress in the CARDIA study. *Am J Hypertens* 1996; 9: 915 – 923. OS
154. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Should exercise blood pressure be measured in clinical practice? *J Hypertens* 1998; 16: 1215 – 1217. RV
155. Kokkinos P, Pittaras A, Narayan P, Faselis C, Singh S, Manolis A. Exercise capacity and blood pressure associations with left ventricular mass in prehypertensive individuals. *Hypertension* 2007; 49: 55 – 61. OS
156. Al'Absi M, Devereux RB, Lewis CE, Kitzman DW, Rao DC, Hopkins P, Markovitz J, Arnett DK. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2002; 89: 536 – 540. OS
157. Rostrup M, Smith G, Björnstad H, Westheim A, Stokland O, Eide I. Left ventricular mass and cardiovascular reactivity in young men. *Hypertension* 1994; 23 (Suppl I): 1168 – 1171. OS
158. Al'Absi M, Devereux RB, Rao DC, Kitzman D, Oberman A, Hopkins P, Arnett DK. Blood pressure stress reactivity and left ventricular mass in a random community sample of African-American and Caucasian men and women. *Am J Cardiol* 2006; 97: 240 – 244. OS
159. Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. Prognostic value of invasive hemodynamic measurements at rest and during exercise in hypertensive men. *Hypertension* 1996; 28: 31 – 36. OS
160. Kjeldsen SE, Mundal R, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Supine and exercise systolic blood pressure predict cardiovascular death in middle-aged men. *J Hypertens* 2001; 19: 1343 – 1348. OS
161. Palatini P. Exaggerated blood pressure response to exercise: pathophysiologic mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness* 1998; 38: 1 – 9. OS
162. O'Rourke MF. Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. In: Safar ME, O'Rourke MF (editors), *Arterial stiffness in hypertension*. Handbook of Hypertension. Elsevier; 2006. Vol 23. pp. 3 – 19. RV
163. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118 – 123
164. Chen CH, Nevo E, Fetics B, Pak PH, Yin FC, Maughan WL, Kass DA. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997; 95: 1827 – 1836
165. Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron J.-D. Use of arterial transfer functions for the derivation of aortic waveform characteristics. *J Hypertens* 2003; 21: 1299 – 1305
166. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213 – 1225. RT
167. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan: differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006; 19: 214 – 219. RT
168. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Gui-

- delines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary: The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88 – 136. GL
169. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813 – 1818. OS
  170. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Toffler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jacques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631 – 2639. OS
  171. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391 – 397. OS
  172. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, Isles C, Macfarlane PW, Packard CJ, Cobbe SM, Shepherd J. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414 – 419. OS
  173. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; 22: 1597 – 1604. OS
  174. Luf F. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1871 – 1878. RV
  175. Melander O. Genetic factors in hypertension – what is known and what does it mean? *Blood Press* 2001; 10: 254 – 270. RV
  176. Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Current Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 61 – 70. RV
  177. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545 – 556. RV
  178. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898 – 903. OS
  179. De Leeuw PW, Ruijlope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2459 – 2464. RT
  180. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Paffrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. 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: 2154 – 2169. G
  181. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkowsky A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S, HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421 – 426. OS
  182. Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlhof B, Devereux RB, Beveers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Okin PM, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Snapinn SM, Aurup P. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 901 – 906. OS
  183. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, Bouter LM, Stehouwer CD. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617 – 624. OS
  184. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325 – 1333. OS
  185. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Velthuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE, Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777 – 1782. OS
  186. National Kidney Foundation. Executive summary. *Am J Kid Dis* 2004; 43 (Suppl 1): S16 – S33. RV
  187. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786 – 1793. OS
  188. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561 – 1566. OS
  189. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345 – 352. OS
  190. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87 (suppl II): II56 – II65. OS

191. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432 – 1437. OS
192. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azan SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262 – 269. OS
193. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. 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: 14 – 22. OS
194. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20: 1307 – 1314. OS
195. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Wedel H, Lindholm LH, Dahlöf B, LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA* 2004; 292: 2343 – 2349. OS
196. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Birkenhager WH, Bullpitt CJ, de Leeuw PW, Leonetti G, Sartì C, Tuomilehto J, Webster J, Yodfat Y, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of electrocardiographic voltages and their serial changes in elderly with systolic hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 459 – 464. OS
197. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003; 107: 565 – 570. OS
198. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164 – 171. OS
199. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ, for the Multicentre Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256 – 262. OS
200. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63: 1391 – 1398. OS
201. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450 – 458. OS
202. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79 – 108. GL
203. Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH (editors). *Handbook of Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. Vol 18. pp. 184 – 223. RV
204. Muiases ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 731 – 738. OS
205. De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93: 259 – 265. OS
206. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1042 – 1048. OS
207. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ, Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115 – 1140. GL
208. Ogunyankin KO, Burggraf GW, Abiose AK, Malik PG. Validity of revised Doppler echocardiographic algorithms and composite clinical and angiographic data in diagnosis of diastolic dysfunction. *Echocardiography* 2006; 23: 817 – 828. OS
209. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006; 296: 2209 – 2216. OS
210. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E, Chiariello N, Leonetti G, Mancia G, Pessina AC, Rizzon P, Salvetti A, Trimarco B, Volpe M. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project. *J Hypertension* 2006; 24 (suppl 6): 41 (abstract). OS

211. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward J.-B. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients  $>74$  years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. *Am J Cardiol* 2004; 93: 54 – 58. OS
212. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194 – 202. OS
213. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002; 105: 1928 – 1933. OS
214. Laukkanen JA, Kurl S, Eranen J, Huttunen M, Salonen JT. Left atrium size and the risk of cardiovascular death in middle-aged men. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1788 – 1793. OS
215. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218 – 223. OS
216. Kizer JR, Bella JN, Palmieri V, Liu JE, Best LG, Lee ET, Roman MJ, Devereux RB. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study (SHS). *Am Heart J* 2006; 151: 412 – 418. OS
217. Ciulla M, Paliotti R, Hess DB, Tjahja E, Campbell SE, Magrini F, Weber KT. Echocardiographic patterns of myocardial fibrosis in hypertensive patients: endomyocardial biopsy versus ultrasonic tissue characterization. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 657 – 664. OS
218. Hoyt RM, Skorton DJ, Collins SM, Melton HE. Ultrasonic backscatter and collagen in normal ventricular myocardium. *Circulation* 1984; 69: 775 – 782. OS
219. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Diez J, Lopez B, Dahlöf B, Nicholls MG, Smith RD, Gilles L, Magrini F, Zanchetti A. Different effects of antihypertensive therapies based on losartan or atenolol on ultrasound and biochemical markers of myocardial fibrosis: results of a randomized trial. *Circulation* 2004; 110: 552 – 557. RT
220. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P, European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422 – 2427. RT
221. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancia G, Eckes L, Micheli D, ELSA Investigators. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2004; 22: 1201 – 1212. RT
222. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palu C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16: 1667 – 1676. RT
223. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608 – 1621. RV
224. Vogt MT, Cauley JA, Newman AB, Kuller LH, Hulley SB. Decreased ankle/arm blood pressure index and mortality in elderly women. *JAMA* 1993; 270: 465 – 469. OS
225. McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991; 87: 119 – 128. OS
226. Vogt MT, McKenna M, Anderson SJ, Wolfson SK, Kuller LH. The relationship between ankle-arm index and mortality in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 523 – 530. OS
227. Burek KA, Sutton-Tyrrell K, Brooks MM, Naydeck B, Keller N, Sellers MA, Roubin G, Jandova R, Rihal CS. Prognostic importance of lower extremity arterial disease in patients undergoing coronary revascularization in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 716 – 721. OS
228. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864 – 2869. RV
229. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203 – 1206. OS
230. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10 – 15. OS
231. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertension* 2001; 19: 921 – 930. OS
232. Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty AM, Izzard AS, Mulvany MJ. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993; 22: 523 – 526
233. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiases ML, Valentini U, Cimino A, Girelli A, Rodella L, Bianchi R, Sleiman I, Agabiti-Rosei E. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001; 103: 1238 – 1244
234. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002; 106: 3037 – 3043. OS

235. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muijesan ML, Castellano M, Miclini M, Agabiti-Rosei E. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation* 2003; 108: 2230 – 2235
236. Greenland P, Gaziano J-M. Clinical practice. Selecting asymptomatic patients for coronary computed tomography or electrocardiographic exercise testing. *N Engl J Med* 2003; 349: 465 – 473. *RV*
237. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673 – 2678. *OS*
238. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 653 – 665. *OS*
239. Taddei S, Salvetti A. Endothelial dysfunction in essential hypertension: clinical implications. *J Hypertens* 2002; 20: 1671 – 1674. *RV*
240. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Bohm M, Nickenig G. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; 353: 999 – 1007. *OS*
241. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473 – 2483
242. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089 – 2100. *GL*
243. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, Seliger SL, Kestenbaum B, Psaty B, Tracy RP, Siscovick DS. Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145: 237 – 246. *OS*
244. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214 – 2219. *OS*
245. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335: 1682 – 1683. *RV* 246. Rulope LM, Rodicio J-L. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 962 – 967. *RV*
247. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. *J Hypertens* 2002; 20: 353 – 355. *RV*
248. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969 – 975. *OS*
249. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Elmfeldt D, Kjeldsen S, Kolloch R, Larochelle P, McInnes GT, Mallion JM, Rulope L, Wedel H. 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: 1149 – 1159. *OS*
250. Rulope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218 – 225. *RT*
251. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, Voyakis SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2213 – 2222. *OS*
252. Segura J, Rulope LM, Zanchetti A. On the importance of estimating renal function for cardiovascular risk assessment. *J Hypertens* 2004; 22: 1635 – 1639. *RV*
253. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T, ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144: 172 – 180. *OS*
254. Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332 – 343. *OS*
255. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, Corti C, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative fundoscopic examination? *Ital Heart J* 2001; 2: 702 – 706. *OS*
256. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; 1: 1103 – 1106. *OS*
257. Fuchs FD, Maestri MK, Brede-meier M, Cardozo SE, Moreira FC, Wainstein MV, Moreira WD, Moreira LB. Study of the usefulness of optic fundi examination of patients with hypertension in a clinical setting. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 547 – 551. *OS*
258. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002; 287: 1153 – 1159. *OS*
259. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH, ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* 2001; 358: 1134 – 1140. *OS*

260. Martinez-Perez ME, Hughes AD, Stanton AV, Thom SA, Chapman N, Bharath AA, Parker KH. Retinal vascular tree morphology: a semi-automatic quantification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; 49: 912 – 917
261. Hughes AD, Martinez-Perez E, Jabbar AS, Hassan A, Witt NW, Mistry PD, Chapman N, Stanton AV, Beevers G, Pedrinelli R, Parker KH, Thom SA. Quantification of topological changes in retinal vascular architecture in essential and malignant hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 889 – 894
262. Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; 34: 655 – 658. OS
263. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, Shore AC, Holton DW, Edwards HV, Watt GC. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997; 99: 1873 – 1879. OS
264. Price TR, Manolio TA, Kronmal RA, Kittner SJ, Yue NC, Robbins J, Anton-Culver H, O'Leary DH. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1997; 28: 1158 – 1164. OS
265. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control: The ARIC Study. *Stroke* 1996; 27: 2262 – 2270. OS
266. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002; 33: 21 – 25. OS
267. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274 – 1282. OS
268. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004; 61: 1531 – 1534. OS
269. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2000; 34: 1126 – 1129. OS
270. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, Oden A, Svanborg A. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141 – 1145. OS
271. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780 – 786. OS
272. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The HonoluluAsia Aging Study. *JAMA* 1995; 274: 1846 – 1851. OS
273. Mancia G. Role of outcome trials in providing information on antihypertensive treatment: importance and limitations. *Am J Hypertens* 2006; 19:1 – 7. RV
274. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens* 2005; 23: 1113 – 1120. RV
275. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kopalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046 – 2052. CT
276. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Fagard R, Gil-Extremera B, Laks T, Kopalava Z, Sarti C, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Birkenhager WH. Systolic Hypertension in Europe Investigators. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004; 22: 847 – 857. CT
277. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 629 – 636. CT
278. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202: 1026 – 1034. RT
279. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Medical Research Council. BMJ* 1985; 291: 97 – 104. RT
280. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255 – 3264. RT
281. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991; 338: 1281 – 1285. RT
282. Amery A, Birkenhager W, Brixko P, Pulpitt C, Clement D, Deruyttere M, De Schaepepdrwyer A, Dollery C, Fagard R, Forette F. Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly trial. *Lancet* 1985; 1: 1349 – 1354. RT
283. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033 – 1041. RT

284. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollyer CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757 – 764. RT
285. Gong L, Zhang W, Zhu Y, Zhu J, Kong D, Page V, Ghadirian P, LeLorier J, Hamet P. Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE). *J Hypertens* 1996; 16: 1237 – 1245. CT
286. Liu L, Wang JL, Gong L, Liu G, Staessen JA, for the Syst-China Collaborative Group. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1823 – 1829. CT
287. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J* 1986; 293: 1145 – 1151. RT
288. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *Br Med J* 1992; 304: 405 – 412. RT
289. PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. *Chin Med J* 1995; 108: 710 – 717. RT
290. Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial. The Oslo study. *Am J Med* 1980; 69: 725 – 732. RT
291. Management Committee. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. *Lancet* 1980; 1: 1261 – 1267. RT
292. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527 – 1535. MA
293. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055 – 1076. MA
294. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865 – 872. MA
295. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekblom T, Fagard R, Friedman L, Perry M, Prineas R, Schron E. The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997; 126: 761 – 767. MA
296. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus. Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410 – 1419. MA
297. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2006; 24: 2131 – 2141. MA
298. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. 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: 1955 – 1964
299. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004; 141: 614 – 627. MA
300. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145 – 153. RT
301. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 2157 – 2172. RT
302. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. 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: 782 – 788. RT
303. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, Fox KA, Pocock SJ, Clayton TC, Motro M, Parker JD, Bourassa MG, Dart AM, Hildebrandt P, Hjalmarson A, Kragten JA, Molhoek GP, Otterstad JE, Seabra-Gomes R, Soler-Soler J, Weber S. A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine gastrointestinal therapeutic system investigators. 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 – 857. RT
304. Lubsen J, Wagener G, Kirwan BA, de Brouwer S, Poole-Wilson PA, ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) investigators. 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: 641 – 648. CT
305. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ, CAMELOT Investigators. 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: 2217 – 2225. RT

306. The PEACE trial investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *New Engl J Med* 2004 ; 351 : 2058 – 2068. RT
307. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003 ; 21 : 875 – 886. RT
308. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S, RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861 – 869. RT
309. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I, Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 851 – 860. RT
310. Pourdjabbar A, Lapointe N, Rouleau J-L. Angiotensin receptor blockers : Powerful evidence with cardiovascular outcomes ? *Can J Cardiol* 2002 ; 18 (Suppl A) : 7A – 14A. MA
311. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998 ; 351 : 1755 – 1762. RT
312. Hypertension Detection and Follow-up Program. The effect of treatment on mortality in 'mild' hypertension : results of the Hypertension Detection and Follow-up Program. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 976 – 980. RT
313. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, de Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Björck JE. 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 : 611 – 616. RT
314. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients : cardiovascular mortality and morbidity in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999 ; 354 : 1751 – 1756. RT
315. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. 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 : 359 – 365. RT
316. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 39. *BMJ* 1998 ; 317 : 713 – 720. RT
317. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J, Cheek D, Cleveland W, Douglas JG, Douglas M, Dowie D, Faulkner M, Gabriel A, Gassman J, Greene T, Hall Y, Hebert L, Hiremath L, Jamerson K, Johnson CJ, Kopple J, Kusek J, Lash J, Lea J, Lewis JB, Lipkowitz M, Massry S, Middleton J, Miller ER 3rd, Norris K, O'Connor D, Ojo A, Phillips RA, Pogue V, Rahman M, Randall OS, Rostand S, Schulman G, Smith W, Thornley-Brown D, Tisher CC, Toto RD, Wright JT Jr, Xu S, African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001 ; 285 : 2719 – 2728. RT
318. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D, Douglas-Baltimore JG, Gassman J, Glassock R, Hebert L, Jamerson K, Lewis J, Phillips RA, Toto RD, Middleton JP, Rostand SG, African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease : results from the AASK Trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 2421 – 2431. RT
319. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and stroke. *Kidney Int* 2002 ; 61 : 1086 – 1097. RT
320. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin independent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 645 – 652. RT
321. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. 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 : 366 – 372. RT
322. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2981 – 2997. RT
323. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD, Grimm RH Jr, Hansson L, Lacourciere Y, Muller J, Sleight P, Weber MA, Williams G, Wittes J, Zanchetti A, Anders RJ, CONVINCe Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003 ; 289 : 2073 – 2082. RT
324. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppi A, SHELL Investigators. Treatment of isolated systolic hypertension : the SHELL study results. *Blood Press* 2003 ; 12 : 160 – 167. RT

325. NICS Study Group. 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: 1129 – 1133. RT
326. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H, Iimura O, Ishii M, Saruta T, Arakawa K, Hosoda S, Kawai C, Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIBC-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; 27: 181 – 191. RT
327. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Bellin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ, Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting – enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583 – 592. RT
328. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386 – 392. MA
329. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25: 951 – 958. MA
330. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendoflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895 – 906. RT
331. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW, INVEST Investigators. 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: 2805 – 2816. RT
332. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Opail S, Wedel H, LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995 – 1003. RT
333. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC, MOSES Study Group. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218 – 1226. RT
334. Mochizuki S, Dahlof B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, Ohta M, Yamada T, Ogawa K, Kanae K, Kawai M, Seki S, Okazaki F, Taniguchi M, Yoshida S, Tajima N for the Jikei Heart Study group. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study): a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007; 369: 1431 – 1439. RT.
335. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A, VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022 – 2031. RT
336. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *Br Med J* 2004; 329: 1248 – 1249. RV
337. Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction: the importance of dosage. *J Hypertens* 2006; 24: 1681 – 1682. RV
338. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26: 2381 – 2386. MA
339. Teo K, Yusuf S, Sleight P, Anderson C, Mookadam F, Ramos B, Hilbrich L, Pogue J, Schumacher H, ONTARGET/TRANSCEND Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of 2 large, simple, randomized trials evaluating telmisartan, ramipril, and their combination in high-risk patients: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (ONTARGET/TRANSCEND) trials. *Am Heart J* 2004; 148: 52 – 61. RT
340. Dickstein K, Kjekshus J, OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002; 360: 752 – 760. RT
341. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM, Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893 – 1896. RT

342. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure : randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000 ; 355 : 1582 – 1587. RT
343. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension ? A meta-analysis. *Lancet* 2005 ; 366 : 1545 – 1553. MA
344. Hypertension : management of hypertension in adults in primary care NICE/BHS. June 2006. [www.nice.org.uk/CG034](http://www.nice.org.uk/CG034). GL
345. McInnes GT, Kjeldsen SE. Never mind the quality, feel the width – ALLHAT revisited. *Blood Press* 2004 ; 13 : 330 – 334. RV
346. Wright JT Jr, Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ, Leenen FH, Margolis KL, Papademetriou V, Probstfield JL, Whelton PK, Habib GB, ALLHAT Collaborative Research Group. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005 ; 293 : 1595 – 1608. CT
347. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L, Salvetti M, Di Biagio C, Agabiti-Rosei E, Magnani B, Zanchetti A, CATCH investigators. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension : the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002 ; 20 : 2293 – 2300. RT
348. Jennings GL, McMullen JR. Left ventricular hypertrophy. Beyond the image and defining human cardiac phenotype in hypertension. *J Hypertens* 2007 ; in press. RV
349. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003 ; 115 : 41 – 46. MA
350. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, de Graeff PA, Havinga TK, van den Veur E, Schuurman FH, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Long-term effects of amlodipine and lisinopril on left ventricular mass and diastolic function in elderly, previously untreated hypertensive patients : the ELVERA trial. *J Hypertens* 2001 ; 19 : 303 – 309. RT
351. Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N, De Quattro V, Bella JN, de Simone G, Walker JF, Hahn RT, Dahlof B. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension. The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001 ; 104 : 1248 – 1254. RT
352. Zanchetti A, Ruilope LM, Cuspidi C, Macca G, Verschuren J, Kerselaers W. Comparative effects of the ACE inhibitor fosinopril and the calcium antagonist amlodipine on left ventricular hypertrophy and urinary albumin excretion in hypertensive patients. Results of FOAM, a multicenter European study. *J Hypertens* 2001 ; 19 (suppl 2) : S92 (abstract). RT
353. Agabiti-Rosei E, Trimarco B, Muiesan ML, Reid J, Salvetti A, Tang R, Hennig M, Baurecht H, Parati G, Mancia G, Zanchetti A, ELSA Echocardiographic Substudy Group. Cardiac structural and functional changes during long-term antihypertensive treatment with lacidipine and atenolol in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2005 ; 23 : 1091 – 1098. CT
354. Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N. Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation* 1998 ; 98 : 2037 – 2042. RT
355. Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, Muller-Brunotte R, Nystrom F, Ohman KP, Osbakken MD, Ostergren J. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens* 2001 ; 19 : 1167 – 1176. RT
356. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, Nicholls MG, Yu CM, Barrios V, Aurup P, Smith RD, Johansson M, For the REGAAL Study Investigators. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2002 ; 20 : 1855 – 1864. RT
357. Devereux RB, Dahlof B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris KE, Edelman JM, Wachtell K. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol : the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation* 2004 ; 110 : 1456 – 462. RT
358. De Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF, O'Brien E, Rahn KH, Trimarco B, Romero R, De Leeuw PW, Hitznerberger G, Battagay E, Duprez D, Sever P, Safar ME. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination : the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens* 2004 ; 17 : 660 – 667. RT
359. Dahlof B, Gosse P, Gueret P, Dubourg O, de Simone G, Schmieder R, Karpov Y, Garcia-Puig J, Matos L, De Leeuw PW, Degaute JP, Magometschnigg D, The PICXEL Investigators. Perindopril/indapamide combination more effective than enalapril in reducing blood pressure and left ventricular mass : the PICXEL study. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 2063 – 2070. RT
360. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME, REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004 ; 22 : 1623 – 1630. RT
361. Pitt B, Reichel N, Willenbrock R, Zannad F, Phillips RA, Roniker B, Kleiman J, Krause S, Burns D, Williams GH. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy : the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003 ; 108 : 1831 – 1838. RT

362. Galzerano D, Tammaro P, del Visco L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, Tuccillo B, Paolisso G, Capogrosso P. Three-dimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass: a multicenter, randomized, longitudinal study. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1563 – 1569. RT
363. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, Dubourg O, Gueret P, Karpov Y, de Leeuw PW, Palma-Gamiz JL, Pessina A, Motz W, Degaute JP, Chastang C. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg; the LIFE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465 – 1475. RT
364. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13: 1091 – 1095. OS
365. Koren MJ, Ulin RJ, Koren AT, Laragh JH, Devereux RB. Left ventricular mass change during treatment and outcome in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1021 – 1028. OS
366. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:20 – 23. RV
367. Ciulla MM, Paliotti R, Esposito A, Cuspidi C, Muiesan ML, Salvetti M, Agabiti-Rosei E, Magrini F, Zanchetti A. Effects of the angiotension receptor antagonist candesartan and the ACE inhibitor Enalapril on ultrasound markers of myocardial fibrosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2005; 23 (suppl 2): S381 (abstract). RT
368. Christensen MK, Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Winberg N, Devereux RB, Kjeldsen SE, Hildebrandt P, Rokkedal J, Ibsen, H. Does long-term losartan vs atenolol-based antihypertensive treatment influence collagen markers differently in hypertensive patients? A LIFE substudy. *Blood Press* 2006; 15: 198 – 206. CT
369. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens* 2004; 22: 1597 – 1604. OS
370. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, Snapinn S, Harris KE, Aurup P, Edelman JM, Dahlof B, Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108: 684 – 690. RT
371. Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, Ludwig M, Kolloch RE, Krekler M, Stumpe KO, Schmieder RE. Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage: results of the CardioVascular Irbesartan Project. *Hypertension* 2004; 44: 61 – 66. RT
372. Havranek EP, Esler A, Estacio RO, Mehler PS, Schrier RW. Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial. Differential effects of antihypertensive agents on electrocardiographic voltage: results from the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) trial. *Am Heart J* 2003; 145: 993 – 998. RT
373. Muller-Brunotte R, Edner M, Malmqvist K, Kahan T. Irbesartan and atenolol improve diastolic function in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005; 23: 633 – 640. RT
374. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; 23: 1589 – 1595. OS
375. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, Dahlof B, Devereux RB. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension* 2007; 49: 311 – 316. OS
376. Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of hypertension and heart failure. *J Hypertens* 2007; 25: 15 – 23. RV
377. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneftam B, Dahlof B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712 – 719. RT
378. Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens* 2006; 24: S3 (abstract). RT
379. Vermes E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926 – 2931. RT
380. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, Cohen-Solal A, Granger CB, Maggioni AP, Michelson EL, McMurray JJ, Olsson L, Rouleau JL, Young JB, Olofsson B, Puu M, Yusuf S, CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86 – 92. RT
381. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN, Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548 – 557. RT

382. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Lindholm LH, Nieminen MS, Edelman JM, Hille DA, Dahlöf B. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. *JAMA* 2006; 296: 1242 – 1248. OS
383. Madrid AH, Bueno MG, Rebollo JM, Marin I, Pena G, Bernal E, Rodriguez A, Cano L, Cano JM, Cabeza P, Moro C. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* 2002; 106: 331 – 336. RT
384. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 46 – 50. RT
385. Disertori M, Latini R, Maggioni AP, Delise P, Di Pasquale G, Franzosi MG, Staszewsky L, Tognoni G, on behalf of the GISSI-AF Investigators; Rationale and design of the GISSI-Atrial Fibrillation Trial: a randomized, prospective, multicentre study on the use of valsartan, an angiotensin II AT1-receptor blocker, in the prevention of atrial fibrillation recurrence. *J Cardiovasc Med* 2006; 7:29 – 38. RT
386. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37: 1933 – 1940. MA
387. MacMahon S, Sharpe N, Gamble G, Clague A, Mhurchu CN, Clark T, Hart H, Scott J, White H. Randomized, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with coronary or other occlusive arterial disease. PART-2 Collaborative Research Group. Prevention of Atherosclerosis with Ramipril. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 438 – 443. RT
388. Asselbergs FW, van Rooz AR, Hillege HL, de Jong RE, Gans ROB, Smit AJ, van Gilst WH, on behalf of the PREVENT IT Investigators; PREVENT IT Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on carotid intima-media thickness in subjects with increased albuminuria. *Stroke* 2005; 36: 649 – 653. RT
389. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, Wedel H, Berglund G. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721 – 1726. RT
390. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, Baggio G, Sampietri L, Rubba P, Sperti G, Magni A, on behalf of PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS-a randomized double-blind trial. *Stroke* 2004; 35: 2807 – 2812. RT
391. Simon A, Gariepy J, Moyses D, Levenson J. Differential effects of nifedipine and co-amlozide on the progression of early carotid wall changes. *Circulation* 2001; 103: 2949 – 2954. CT
392. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijs HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). *J Hypertens* 2004; 22: 1309 – 1316. RT
393. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME, Riley W. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation* 2000; 102: 1503 – 1510. RT
394. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, Doris CI, Yi Q, Smith S, Moore-Cox A, Bosch J, Riley WA, Teo KK. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: The Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E SECURE). *Circulation* 2001; 103: 919 – 925. CT
395. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Teris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 785 – 791. RT
396. Ciulla MM, Paliotti R, Ferrero S, Vandoni P, Magrini F, Zanchetti A. Assessment of carotid plaque composition in hypertensive patients by ultrasonic tissue characterization: a validation study. *J Hypertens* 2002; 20: 1589 – 1596
397. Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancia G, Magrini F, Zanchetti A. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echoreflectivity study. *J Hypertens* 2005; 23: 1203 – 1209. CT
398. Asmar R. Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1: 387 – 397. RV
399. Ichiyama A, Hayashi M, Koura Y, Tada Y, Hirota N, Saruta T. Long-term effects of intensive blood-pressure lowering on arterial wall stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003; 16: 959 – 965. OS
400. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME, REASON Project Coordinators and Investigators. 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: 922 – 926. RT
401. Rajzer M, Kloczek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 439 – 444. RT
402. Munakata M, Nagasaki A, Nunokawa T, Sakuma T, Kato H, Yoshinaga K, Toyota T. Effects of valsartan and nifedipine coat-core on systemic arterial stiffness in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1050 – 1055. RT

403. Dhakam Z, McEniery CM, Yasmin, Cockcroft JR, Brown MJ, Wilkinson IB. Atenolol and eprosartan : differential effects on central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2006 ; 19:214–219. RT
404. Staessen JA, Richart T, Birkenhager WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007 ; 49 : 389 – 400. RV
405. Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Bousser MG, Guillon P, MacMahon S, Mazoyer B, Neal B, Woodward M, Tzourio-Mazoyer N, Tzourio C, PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke : the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005 ; 112 : 1644 – 1650. CT
406. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function : a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 1907 – 1914. MA
407. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girend X, Laks T, Lilov E, Moisseyyev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia with antihypertensive treatment : new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Lancet* 1998 ; 352 : 1347 – 1351. RT
408. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A, SCOPE Study Group. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes : Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005 ; 18 : 1052 – 1059. RT
409. Goldstein G, Materson BJ, Cushman WC, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, Talmers FN, White TJ, Nunn S, Chapman RH. Treatment of hypertension in the elderly : II. Cognitive and behavioral function. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990 ; 15 : 361 – 369. RT
410. McCorvey E Jr, Wright JT Jr, Culbert JP, McKenney JM, Proctor JD, Annett MP. Effect of hydrochlorothiazide, enalapril, and propranolol on quality of life and cognitive and motor function in hypertensive patients. *Clin Pharm* 1993 ; 12 : 300 – 305. RT
411. Leonetti G, Salvetti A. Effects of cilazapril and nitrendipine on blood pressure, mood, sleep, and cognitive function in elderly hypertensive patients : an Italian multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994 ; 24 (Suppl 3) : S73 – 77. RT
412. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function : results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996 ; 44 : 411 – 415. CT
413. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, Rinaldi A, Preti P. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 ; 59 : 863 – 868. RT
414. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment ? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ* 1996 ; 312 : 801 – 805. CT
415. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes : systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005 ; 366 : 2026 – 2033. MA
416. De Zeeuw D, Lewis EJ, Remuzzi G, Brenner BM, Cooper ME. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006 ; 367 : 899 – 900
417. Mann JF, Ritz E, Kunz R. Renoprotective effects of renin-angiotensin-system inhibitors. *Lancet* 2006 ; 367 : 900
418. Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus : what guidance from recent controlled randomized trials ? *J Hypertens* 2002 ; 20 : 2099 – 2110. RV
419. Karalliedde J, Viberti G. Evidence for renoprotection by blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertension and diabetes. *J Hum Hypertens* 2006 ; 20 : 239 – 253. RT
420. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 (5 Suppl 1) : S1 – 290. GL
421. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG, Klahr S. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease : what have all of the results of the MDRD study shown ? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 2426 – 2439. CT
422. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 (Suppl.2) : B54 – B64. RT
423. Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006 ; 19 : 1241 – 1248. RT
424. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, Lesti M, Perticucci E, Chakarski IN, Leonardi D, Garini G, Sessa A, Basile C, Alpa M, Scanziani R, Sorba B, Zoccali C, Remuzzi G, REIN-2 Study Group ; REIN-2 Study Group. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2) : multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 365 : 939 – 946. RT
425. Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, De Alvaro F, Deferrari G, Eisner G, Esmatjes E, Gilbert RE, Hunsicker LG, de Faria JB, Mangili R, Moore J Jr, Reisin E, Ritz E, Schernthaner G, Spitalowitz S, Tindall H, Rodby RA, Lewis EJ. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin II receptor blockade on

- renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial : clinical implications and limitations. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 3027 – 3037. CT
426. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS, AIPRD Study Group. 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 : 244 – 252. MA
427. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in Type 2 diabetes. UKPDS38. *BMJ* 1998 ; 317 : 703 – 713. RT
428. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus : results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000 ; 355 : 253 – 259. RT
429. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36) : prospective observational study. *Br Med J* 2000 ; 321 : 412 – 429. OS
430. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997 ; 349 : 1857 – 1863. RT
431. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, Franke J, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, Yusuf S, HOPE Investigators. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria : results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003 ; 42 : 936 – 942. RT
432. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Bruségan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Bossi A, Trevisan R, Dodesini AR, Remuzzi G, Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1941 – 1951. RT
433. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, Ritz E, Ruilope L, Jermendy G, Widimsky J, Sareli P, Taton J, Rull J, Erdogan G, De Leeuw PW, Ribeiro A, Sanchez R, Mechmeche R, Nolan J, Sirotiakova J, Hamani A, Scheen A, Hess B, Luger A, Thomas SM, Preterax in Albuminuria Regression (PREMIER) Study Group. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes : Preterax in albuminuria regression : PREMIER. *Hypertension* 2003 ; 41 : 1063 – 1071. RT
434. 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 : 1456 – 1462. RT
435. 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 : 870 – 878. RT
436. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Beneficial impact of spironolactone on nephrotic range albuminuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 536 – 542. RT
437. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, Wang JG, Efstratopoulos AD, Birkenhager WH, de Leeuw PW, Leonetti G, Nachev C, Rodicio JL, Tuomilehto J, Fagard R, Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. 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 : 511 – 519. RT
438. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber M, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic : a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005 ; 165 : 936 – 946. CT
439. Barnett AH. Preventing renal complications in diabetic patients : the Diabetics Exposed to Telmisartan And enalapril (DETAIL) study 1. *Acta Diabetol* 2005 ; 42 (Suppl 1) : S42 – S49. RT
440. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Snapinn SM, Wan Y, Lyle PA. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy ? The LIFE study. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 595 – 600. CT
441. Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus : a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002 ; 106 : 672 – 678. RT
442. Vogt L, Navis G, Koster J, Manolis AJ, Reid JL, de Zeeuw D, on behalf of the Angiotensin II Receptor Antagonist Telmisartan/Micardis in Isolated Systolic Hypertension (ARAMIS) Study Group. The angiotensin II receptor antagonist telmisartan reduces urinary albumin excretion in patients with isolated systolic hypertension : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 2055 – 2061. RT
443. White WB, Duprez D, St Hillaire R, Krause S, Roniker B, Kuse-Hamilton J, Weber MA. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension. *Hypertension* 2003 ; 41 : 1021 – 1026. RT
444. Dalla Vestra M, Pozza G, Mosca G, Grazzoli V, Lapolla A, Fioretto P, Crepaldi G. Effect of lercanidipine compared with ramipril on al-

- bumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 259 – 266. RT
445. Marre M, Puig JG, Kokot F, Fernandez M, Jermendy G, Opie L, Moyseev V, Scheen A, Ionescu-Tirgoviste C, Saldanha MH, Halabe A, Williams B, Mion Junior D, Ruiz M, Hermansen K, Tuomilehto J, Finizola B, Gallois Y, Amouyel P, Ollivier JP, Asmar R. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613 – 1622. RT
446. 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: 117 – 124. RT
447. Kincaid-Smith P, Fairley K, Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 597 – 601. RT
448. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. 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. *Br Med J* 2000; 321: 1440 – 1444. RT
449. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen ST, Poulsen SH, Eiskjaer H, Hansen KW, Helleberg K, Mogensen CE. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28: 273 – 277. RT
450. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8 – 20. MA
451. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, Boomsma F, Parving HH. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68: 1190 – 1198. RT
452. Schmieder RE, Klingbeil AU, Fleischmann EH, Veelken R, Delles C. Additional antiproteinuric effect of ultrahigh dose candesartan: a double-blind, randomized, prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3038 – 3045. RT
453. Kannel WB, Wilson PW, Zhang TJ. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. *Am Heart J* 1991; 121: 1268 – 1273. OS
454. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434 – 444. CT
455. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3 – 10. RV
456. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA, Randall O, Rostand S, Sherer S, Tolo RD, Wright JT Jr, Wang X, Greene T, Appel LJ, Lewis J, AASK Study Group. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 739 – 751. RT
457. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21: 1563 – 1574. RT
458. Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004; 22: 1453 – 1458. MA
459. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR, SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29 – 35. CT
460. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201 – 207. MA
461. Domanski M, Norman J, Pitt B, Haigney M, Hanlon S, Peyster E; Studies of Left Ventricular Dysfunction. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 705 – 708. RT
462. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, Pogue J, Bosch J, Wolfenbuttel BH, Zinman B, HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882 – 1885. RT
463. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759 – 766. RT
464. DREAM Trial Investigators; Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355: 1551 – 1562. RT
465. Howard BV, Rodriguez BL, Bennett PH, Harris MI, Hamman R, Kuller LH, Pearson TA, Wylie-Rosett J. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular disease: Writing Group I: epidemiology. *Circulation* 2002; 105: 132 – 137. RV
466. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130 – 1134. OS
467. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *Br Med J* 2003; 326: 681. OS

468. Eberly LE, Cohen JD, Prineas R, Yang L, Intervention Trial Research group. Impact of incident diabetes and incident nonfatal cardiovascular disease on 18-year mortality: the multiple risk factor intervention trial experience. *Diabetes Care* 2003; 26: 848 – 854. CT
469. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963 – 969. OS
470. Almgren T, Willemssen O, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Anderson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from 20 years follow up. *J Hypertens* 2007; in press. OS
471. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272 – 298. MA
472. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Am J Cardiol* 2005; 96: 39F – 44F. RT
473. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, Drury P, Locatelli F, Wiegmann TB, Lewis EJ. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281 – 287. OS
474. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Int Med* 2001; 134: 370 – 379. MA
475. Parving HH, Hommel E, Jensen BR, Hansen HP. Long-term beneficial effect of ACE inhibition on diabetic nephropathy in normotensive type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 60: 228 – 234. OS
476. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA, Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685 – 1697. RT
477. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049 – 2051. CT
478. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancia G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L, INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 547 – 551. OS
479. Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens* 2003; 21: 1635 – 1640. OS
480. Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B, PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201 – 1208. OS
481. Zanchetti A, Hansson L, Clement D, Elmfeldt D, Julius S, Rosenthal T, Waerber B, Wedel H, HOT Study Group. 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. CT
482. Freemantle N, Cleland J, Young P, Mason J, Harrison J. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *Br Med Journal* 1999; 318: 1730 – 1737.
483. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steimle A, Warner Stevenson L. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1529 – 1538. MA
484. Segà R, Cesana G, Milesi C, Grassi G, Zanchetti A, Mancia G. Ambulatory and home blood pressure normality in the elderly: data from the PAMELA population. *Hypertension* 1997; 30: 1 – 6. OS
485. Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens* 2004; 22: 435 – 445. MA
486. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144: 884 – 893. OS
487. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP, INDANA Project Steering Committee. Individual Data Analysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136: 438 – 448. MA
488. Samuelsson OG, Wilhelmssen LW, Pennert KM, Wedel H, Berglund GL. The J-shaped relationship between coronary heart disease and achieved blood pressure level in treated hypertension: further analyses of 12 years of follow-up of treated hypertensives in the Primary Prevention Trial in Gothenburg, Sweden. *J Hypertens* 1990; 8: 547 – 555. OS
489. Cruickshank JM, Pennert K, Sorman AE, Thorp JM, Zacharias FM, Zacharias FJ. Low mortality from all causes, including myocardial

- infarction, in well-controlled hypertensives treated with a beta-blocker plus other antihypertensives. *J Hypertens* 1987; 5: 489 – 498. OS
490. Staessen J, Bulpitt C, Clement D, De Leeuw P, Fagard R, Fletcher A, Forette F, Leonetti G, Nissinen A, O'Malley K. Relation between mortality and treated blood pressure in elderly patients with hypertension: report of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Br Med J* 1989; 298: 1552 – 1556. CT
491. Bonet S, Agusti A, Arnau JM, Vidal X, Diogene E, Galve E, Laporte JR. Beta-adrenergic blocking agents in heart failure: benefits of vasodilating and non-vasodilating agents according to patients' characteristics: a metaanalysis of clinical trials. *Arch Intern Med* 2000; 160: 621 – 627. MA
492. Mancia G, Grassi G. Systolic and diastolic blood pressure control in antihypertensive drug trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1461 – 1464. RV
493. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM, INSIGHT. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41: 431 – 436. RT
494. Ambrosioni E. Pharmacoeconomic challenges in disease management of hypertension. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl 3): S33 – S40. RV
495. Schulzer M, Mancini GB. 'Unqualified success' and 'unmitigated failure': number-needed-to-treat-related concepts for assessing treatment efficacy in the presence of treatment-induced adverse events. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 704 – 712. RV
496. Zanchetti A, Mancia G. Benefits and cost-effectiveness of antihypertensive therapy. The actuarial versus the intervention trial approach. *J Hypertens* 1996; 14: 809 – 811. RV
497. Zanchetti A, Hansson L, Menard J, Leonetti G, Rahn KH, Warnold I, Wedel H. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19: 819 – 825. OS
498. Zanchetti A. Costs of implementing recommendations on hypertension management given in recent guidelines. *J Hypertens* 2003; 21: 2207 – 2209. RV
499. Moser M. Are lifestyle interventions in the management of hypertension effective? How long should you wait before starting specific medical therapy? An ongoing debate. *J Clin Hypertens* 2005; 7: 324 – 326. RV
500. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook SW, Williams B, Ford GA. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomised controlled trials. *J Hypertens* 2006; 24: 215 – 233. MA
501. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288: 2880 – 2883
502. Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens* 1992; 10: 495 – 499
503. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation* 1994; 90: 248 – 253
504. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998; 98: 528 – 534
505. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am Heart J* 1974; 87: 558 – 564
506. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1209 – 1215. OS
507. Mann SJ, James GD, Wang RS, Pickering TG. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991; 265: 2226 – 2228. OS
508. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, Svendsen TL. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. *Blood Press Monit* 2000; 5: 271 – 274
509. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J. Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effects of smoking, physical fitness and pulmonary function. *J Hypertens* 1997; 15: 245 – 249. OS
510. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot MG, Poulter NR. Association between smoking and blood pressure: evidence from the health survey for England. *Hypertension* 2001; 37: 187 – 193. OS
511. Omvik P. How smoking affects blood pressure. *Blood Press* 1996; 5: 71 – 77. RV
512. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1994; 309: 901 – 911. OS
513. Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age. *N Engl J Med* 1985; 313: 1511 – 1514. OS
514. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326: 1406 – 1416
515. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000; 160: 939 – 944. MA
516. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, Tosteson AN, Goldman L. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; 83: 1194 – 1201. OS
517. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139 – 142. MA

518. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C, Hider A, Sweet R. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24: 946 – 955. RT
519. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R, Reeves KR. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo-and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1561 – 1568. RT
520. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *Br Med J* 1997; 315: 973 – 980. RV
521. Stranges S, Bonner MR, Fucci F, Cummings KM, Freudenheim JL, Dorn JM, Muti P, Giovino GA, Hyland A, Trevisan M. Lifetime cumulative exposure to secondhand smoke and risk of myocardial infarction in never smokers: results from the Western New York health study, 1995-2001. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1961 – 1967. OS
522. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999; 319: 1523 – 1528. MA
523. Fillmore KM, Kerr WC, Stockwell T, Chikritzhs T, Bostrom A. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: Systematic error in prospective studies. *Addiction Research & Theory* 2006; 14: 101 – 132. RV
524. Puddey IB, Beilin LJ, Rakić V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2: 159 – 170. RV
525. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27: 1033 – 1039. OS
526. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet* 1987; 1: 647 – 651. RT
527. Law MR. Epidemiologic evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10 (Suppl 5): S42 – S45. RV
528. Joint WHO/FAO Expert report on diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Executive Summary. [www.who.int](http://www.who.int). RV
529. Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomized controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Suppl 2): S643 – S651. MA
530. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279: 1383 – 1391. MA
531. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42: 1093 – 1099. RV
532. Robertson JJ. Dietary salt and hypertension: a scientific issue or a matter of faith? *J Eval Clin Pract* 2003; 9:1 – 22. RV
533. Australian National Health and Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Effects of replacing sodium intake in subjects on a low sodium diet a crossover study. *Clin Exp Hypertens* 1989; A11: 1011 – 1024
534. He FJ, Markandu ND, MacGregor GA. Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. *Hypertension* 2001; 38: 321 – 325. OS
535. Grassi G, Dell'Oro R, Seravalle G, Foglia G, Quarti Trevano F, Mancia G. Short-and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002; 106: 1957 – 1961
536. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Bolla G, Mancia G. Baroreflex impairment by low sodium diet in mild or moderate essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 802 – 807
537. Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, Karanja N, Elmer PJ, Sacks FM, American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006; 47: 296 – 308. GL
538. Otten J, Pitzi Helliwig J, Meyers LD. The dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements.. Washington DC: National Academies Press; 2006. RV
539. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER 3rd, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3 – 10. RT
540. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523 – 533. MA
541. Geleijnse JM, Giltay EJ, Grobbee DE, Donders AR, Kok FJ. Blood pressure response to fish oil supplementation: metaregression analysis of randomized trials. *J Hypertens* 2002; 20: 1493 – 1499. MA
542. Appel LJ, Miller ER 3rd, 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: 1429 – 1438. MA
543. He J, Whelton PK. Effect of dietary fiber and protein intake on blood pressure: a review of epidemiologic evidence. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 785 – 796. RV
544. He J, Streiffner RH, Muntner P, Krousel-Wood MA, Whelton PK. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Hypertens* 2004; 22: 73 – 80. RT
545. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens* 1999; 12: 84 – 92. MA

546. Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002; 15: 691 – 696. MA
547. Visvanathan R, Chen R, Horowitz M, Chapman I. Blood pressure responses in healthy older people to 50 g carbohydrate drinks with differing glycaemic effects. *Br J Nutr* 2004; 92: 335 – 340. OS
548. Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, Rifai N, Ludwig DS. Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004; 292: 2482 – 2490. OS
549. Margetts BM, Beilin LJ, Vandongen R, Armstrong BK. Vegetarian diet in mild hypertension: a randomised controlled trial. *Br Med J* 1986; 293: 1468 – 1471. RT
550. Bao DQ, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; 32: 710 – 717. OS
551. Daniels SR, Kimball TR, Khoury P, Witt S, Morrison JA. Correlates of the hemodynamic determinants of blood pressure. *Hypertension* 1996; 28: 37 – 41. OS
552. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1: 347 – 362. OS
553. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse J-M. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42: 878 – 884. MA
554. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Herbert P, Mattfeldt-Beman M, Oberman A, Sugars C, Dalcin AT. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med* 1993; 153: 849 – 858. CT
555. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J. Trials for the Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1 – 11. RT
556. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 81 – 88. OS
557. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. 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: 657 – 667. RT
558. Langford HG, Blafox MD, Oberman A, Hawkins CM, Curb JD, Cutter GR, Wassertheil-Smoller S, Pressel S, Babcock C, Abernethy J-D. Dietary therapy slows the return of hypertension after stopping prolonged medication. *JAMA* 1985; 253: 657 – 664. RT
559. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH Jr, Kostis JB, Kumanyika S, Lacy CR, Johnson KC, Folmar S, Cutler JA. 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: 839 – 846. RT
560. Sandvik L, Eriksen J, Thaulow E, Eriksen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med* 1993; 328: 533 – 537. OS
561. Cornelissen VA, Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2005; 46: 667 – 675. OS
562. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S484 – S492. OS
563. Cornelissen VA, Fagard RH. Effect of resistance training on resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2005; 23: 251 – 259. MA
564. Jennings GL. Exercise and blood pressure: Walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15: 567 – 569. RV
565. Stringer WW, Wasserman K. Statement on exercise: American College of Chest Physicians/American Thoracic Society – exercise for fun or profit? *Chest* 2005; 127: 1072 – 1073. GL
566. Fagard RH, Bjornstad HH, Borjesson M, Carre F, Deligiannis A, Vanhees L. European Society of Cardiology, ESC Study Group of Sports Cardiology recommendations for participation in leisure-time physical activities and competitive sports for patients with hypertension. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 326 – 331. GL
567. Heidenreich PA, McDonald KM, Hastie T, Fadel B, Hagan V, Lee BK, Hlatky MA. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA* 1999; 281: 1927 – 1936. MA
568. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: a systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250 – 254. RV
569. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beveers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparril S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S, For the LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879 – 1886. RT
570. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Girerd X, Jamerson K, Larochelle P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A, VALUE Trial Investigators. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1405 – 1412. RT

571. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme W, Scherhaug A. Effects of metoprolol and carvedilol on preexisting and new onset diabetes in patients with chronic heart failure Data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007, in press. RT 2007 Guidelines for Management of Hypertension 1181
572. Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens* 2006; 24: 1397 – 1403. RT
573. Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 2000; 160: 825 – 831. CT
574. Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. In: Mancia G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M, editors. *Manual of Hypertension*. London: Churchill Livingstone; 2002. pp. 401 – 410. RV
575. Zannad F. Aldosterone antagonist therapy in resistant hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 747 – 750. RV
576. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967 – 1975. RT
577. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006; 69: 1503 – 1506. RV
578. Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matriciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens* 2007; 25: 217 – 226. RT
579. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dicker P, Stanton A. Aliskiren reduces blood pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension* 2007; 49: 276 – 284. RT
580. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation* 2005; 111: 1012 – 1018. RT
581. Pilz B, Shagdarsuren E, Wellner M, Fiebeler A, Dechend R, Gratzke P, Meiners S, Feldman DL, Webb RL, Garredts IM, Jan Danser AH, Luft FC, Muller DN. Aliskiren, a human renin inhibitor, ameliorates cardiac and renal damage in double-transgenic rats. *Hypertension* 2005; 46: 569 – 576
582. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991; 324: 1098 – 1104. OS
583. Ruilope LM, Agabiti-Rosei E, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, Unger T, Volpe M, Waeber B, Zannad F. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood Press* 2005; 14: 196 – 209. RV
584. Waeber B, Burnier M, Brunner HR. Compliance with antihypertensive therapy. *Clin Exp Hypertens* 1999; 21: 973 – 985. RV
585. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1685 – 1691
586. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens* 2000; 18: 1691 – 1699. OS
587. Law MR, Wald NJ, Morris JK, Jordan RE. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003; 326: 1427. MA
588. Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Am J Hypertens* 1995; 8: 189 – 192. RT
589. 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: 241 – 247. RV
590. Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, Palmer CR, Brown MJ. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999; 353: 2008 – 2013. OS
591. Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J, Man in 't Veld AJ, van der Does E, Hofman A. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1995; 123: 481 – 487. OS
592. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D, Andres R. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32: 106 – 111. OS
593. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965; 273: 1135 – 1143. RV
594. Ferrari P, Marti HP, Pfister M, Frey FJ. Additive antiproteinuric effect of combined ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 2002; 20: 125 – 130. RT
595. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767 – 771. RT

596. Giannattasio C, Achilli F, Failla M, Capra A, Vincenzi A, Valagussa F, Mancia G. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1275 – 1282. OS
597. Bangalore S, Kamalakkannan G, Panjra G, Messerli FH. Fixed-dose combination improves medication compliance: a meta-analysis. *J Clin Hypertens* .2006; 8 (suppl A): A72 (abstract). MA
598. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, Dahlöf B, Lefkowitz M, Manfreda S, Pitt B, Velazquez EJ, Weber MA. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 793 – 801. RT
599. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, Schron E, Ekblom T, Fagard R, Casiglia E, Kerlikowske K, Coepe J. Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793 – 796. MA
600. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M, Peters R, Staessen JA, Thijs L, Hypertension in the Very Elderly Trial Working Group. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21: 2409 – 2417. RT
601. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? *JAMA* 1998; 279: 1903 – 1907. MA
602. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Snapinn S, Wedel H, LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. 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: 1491 – 1498. CT
603. Papademetriou V, Farsang C, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Skoog I, Trenkwalder P, Zanchetti A, Study on Cognition and Prognosis in the Elderly study group. Stroke prevention with the angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan in elderly patients with isolated systolic hypertension: the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1175 – 1180. CT
604. Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993; 87: 631 – 636. RV
605. Fagard RH, Van den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO-ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002; 20: 1297 – 1302. OS
606. 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: 2004 – 2009. OS
607. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L, Celis H, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic Hypertension. *Arch Intern Med* 2007, in press. OS
608. Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982; 285: 685 – 688. OS
609. Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol* 2005; 42 (Suppl 1): S17 – S25. RV
610. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, CARDS investigators. 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 – 696. RT
611. Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J, HOPE Investigators. Heart outcomes prevention evaluation. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002; 324: 699 – 701. RT
612. Trenkwalder P, Elmfeldt D, Hofman A, Lithell H, Olofsson B, Papademetriou V, Skoog I, Zanchetti A, The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) -major cardiovascular events and stroke in subgroups of patients. *Blood Press* 2005; 14:31 – 37. CT
613. Bath P, Chalmers J, Powers W, Beilin L, Davis S, Lenfant C, Mancia G, Neal B, Whitworth J, Zanchetti A, International Society of Hypertension Writing Group. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J Hypertens* 2003; 21: 665 – 672. GL
614. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P, Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699 – 1703. RT
615. COSSACS Trial Group. COSSACS (Continue or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. *J Hypertens* 2005; 23: 455 – 458. RT
616. Potter J, Robinson T, Ford G, James M, Jenkins D, Mistri A, Bulpitt C, Drummond A, Jagger C, Knight J, Markus H, Beevers G, Dewey M, Lees K, Moore A, Paul S, The CHHIPS Trial Group. CHHIPS (Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke) Pilot Trial: rationale and design. *J Hypertens* 2005; 23: 649 – 655. RT

617. Van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M, Pajak A, Sans S, de Ridder M, Dufouil C, Fuhrer R, Giampaoli S, Launer LJ, Hofman A, CASCADE Consortium. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004; 44: 625 – 630. OS
618. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM, Rotterdam Scan Study. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34: 1126 – 1129. OS
619. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215 – 1222. OS
620. Sierra C, de La Sierra A, Mercader J, Gomez-Angelats E, Urbano-Marquez A, Coca A. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: 519 – 524. OS
621. Oiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4: 487 – 499. RV
622. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens* 2000; 13 (Suppl 1): S3 – S10. RV
623. Yap YG, Duong T, Bland JM, Malik M, Torp-Pederson C, Kober L, Connolly SJ, Gallagher MM, Camm AJ. Prognostic value of blood pressure measured during hospitalization after acute myocardial infarction: an insight from survival trials. *J Hypertens* 2007; 25: 307 – 313. OS
624. Domanski MJ, Mitchell GF, Norman JE, Exner DV, Pitt B, Pfeffer MA. Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 951 – 958. OS
625. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693 – 704. MA
626. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777 – 781
627. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N – 9N. OS
628. Hankey GJ. Preventable stroke and stroke prevention. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1638 – 1645. RV
629. Lip GY, Frison L, Grind M. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28: 752 – 759. OS
630. Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1832 – 1839. MA
631. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1:33 – 42
632. Redon J, Rovira E, Miralles A, Julve R, Pascual J.-M. Factors related to the occurrence of microalbuminuria during antihypertensive treatment in essential hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 794 – 798. OS
633. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006; 24: 413 – 422. OS
634. Franklin SS, Gustin W 4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308 – 315. OS
635. Wilson PW, Castelli WP, Kannel WB. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987; 59: 91G – 94G. RV
636. Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M, Larragh JH, Plat F, Battagay E, Calvo-Vargas C, Cieslinski A, Degaute JP, Holwerda NJ, Kobalava J, Pedersen OL, Rudyatmoko FP, Siomopoulos KC, Storset O. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: An analysis of findings from the VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24: 2163 – 2168. CT
637. Dong W, Colhoun HM, Poulter NR. Blood pressure in women using oral contraceptives results from the Health Survey for England 1994. *J Hypertens* 1997; 15: 1063 – 1068. OS
638. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JAE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, Colditz GA, Stampfer MJ. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation* 1996; 94: 483 – 489. OS
639. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Malignant hypertension in young women is related to previous hypertension in pregnancy, not oral contraception. *Quart J Med* 1997; 90: 571 – 575. OS
640. Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1998; 11: 1111 – 1115. RV
641. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Fujii H, Ogawa H, Yasue H. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 914 – 919. OS
642. Skinner SL, Lumbers ER, Symonds EM. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentration and substrate. *Clin Sci* 1969; 36: 67 – 76. OS
643. Giannattasio C, Failla M, Grappiolo A, Stella ML, Del Bo A, Colombo M, Mancia G. Fluctuations of radial artery distensibility throughout the menstrual cycle. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1925 – 1929

644. Ribstein J, Halimi J-M, Guilhem du Cailar, Mimran A. Renal characteristics and effect of angiotensin suppression in oral contraceptive users. *Hypertension* 1999; 33:90–95.
645. Inman WHW, Vessey MP. Investigation of deaths from pulmonary, coronary, and cerebral thrombosis and embolism in women of childbearing age. *BMJ* 1968; 2: 193 – 199. OS
646. Vessey MP, Doll R. Investigation of the relation between use of oral contraceptives and thromboembolic disease. *BMJ* 1968; 2: 199 – 205. OS
647. Masi AT, Dudgeat M. Cerebrovascular disease associated with the use of oral contraceptives : a review of the English-language literature. *Ann Intern Med* 1970; 72: 111 – 121. RV
648. Han W-S, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives. A critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164: 741 – 747. MA
649. Curtis KM, Mohllajee AP, Martins SL, Peterson HB. Combined oral contraceptive use among women with hypertension : a systematic review. *Contraception* 2006; 73: 179 – 188. MA
650. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965 – 1976. OS
651. Hussain SF. Progestogen-only pills and high blood pressure : is there an association ? A literature review. *Contraception* 2004; 69: 89 – 97. RV
652. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena GM, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index : the SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005; 23: 2269 – 2276. OS
653. Shelley JM, Green A, Smith AM, Dudley E, Dennerstein L, Hopper J, Burger H. Relationship of sex hormones to lipids and blood pressure in mid-aged women. *Ann Epidemiol* 1998; 8:39 – 45. OS
654. Grobbee DE, Van Hemert AM, Vanderbroucke JP, Hofman A, Valkenburg HA. Importance of body weight in determining risk and level of blood pressure in postmenopausal women. *J Hypertens* 1988; 6 (suppl) : S614 – S616. OS
655. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 507 – 514. OS
656. Casiglia E, d'Este D, Ginocchio G, Colanelli G, Onesto C, Tramontin P, Ambrosio GB, Pessina AC. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile : a 16 year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens* 1996; 14: 729 – 736. OS
657. Lindqvist O, Bengtsson C. Serum lipids, arterial blood pressure and body weight in relation to the menopause : results from a population study of women in Go'teborg, Sweden. *Scand J Clin Invest* 1980; 40: 629 – 636. OS
658. Torng PL, Su TC, Sung FG, Chien KL, Huang SC, Chon SN, Lee YT. Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure and body weight : the Chin-Shan community cardiovascular cohort study. *Atherosclerosis* 2002; 161: 409 – 415. OS
659. The Writing Group for the PEPi Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPi) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199 – 208. RT
660. Grodstein F, Manson JE, Sampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study, a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1 – 8. OS
661. Falkenborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke, follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1201 – 1209. OS
662. Finucane FF, Madans JH, Bush TL, Wolf PH, Kleinman JC. Decreased risk of stroke among postmenopausal hormone users, results from a national cohort. *Arch Intern Med* 1993; 153: 73 – 79. OS
663. Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg J-L. Hormone replacement therapy and longitudinal changes in blood pressure in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2001; 135: 229 – 238. OS
664. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) research group. *JAMA* 1998; 280: 605 – 613. RT
665. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kopperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Writing Group of Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321 – 333. RT
666. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts O, Suckling JA and the Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane database of Systematic Reviews* 2005. Issue 3. Art No CD004143. DOI 10.1002/1465868.CD004143.pub2. MA
667. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular disease in women : a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994 – 1005. GL
668. Consensus Report : National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1689 – 1712. GL

669. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of  $>/\geq 15$  mm Hg to a level  $>90$  mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 787 – 792. GL
670. Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, Stergiou G, Redon J, Verdecchia P, Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit* 2001; 6: 355 – 370. GL
671. Churchill D, Perry IJ, Beevers DG. Ambulatory blood pressure in pregnancy and fetal growth. *Lancet* 1997; 349: 7 – 10. OS
672. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 521 – 526. OS
673. Perry IJ, Stewart BA, Brockwell J, Khan M, Davies P, Beevers DG, Luesley DM. Recording diastolic blood pressure in pregnancy. *Br Med J* 1990; 301: 1198
674. Shennan A, Gupta M, Halligan A, Taylor DJ, de Swiet M. Lack of reproducibility in pregnancy of Korotkoff phase IV as measured by mercury sphygmomanometry. *Lancet* 1996; 347: 139 – 142. OS
675. Higgins JR, de Swiet M. Blood pressure measurement and classification in pregnancy. *Lancet* 2001; 357: 131 – 135
676. Task Force Members, Oakley C, Child A, Lung B, Persbitero P, Tornos, Klein W, Garcia MAA, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Dargie H, Deckers J, Flather M, Hradec J, Mazzotta G, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A, Trappe H-J, Dean V, Pourmeyrol-Jumeau D. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761 – 781. GL
677. Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997; 157: 907 – 919. GL
678. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software, 2000. MA
679. Olsen S, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gluud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 382 – 395. RT
680. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King J.-F. Antiplatelet agents and pre-eclampsia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford, Update Software, 2000. MA
681. Gilbert JS, Cox LA, Mitchell G, Nijland MJ. Nutrient-restricted fetus and the cardio-renal connection in hypertensive offspring. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 227 – 237. RV
682. Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, Vilnar MA, Anderson GD. A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 960 – 967. RT
683. Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza. Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 718 – 722. RT
684. De Swiet M. Maternal blood pressure and birthweight. *Lancet* 2000; 355: 81 – 82. RV
685. Von Dadelzen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87 – 92. MA
686. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelzen P. Management of hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1999; 318: 1332 – 1336. GL
687. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Current Pharm Design* 2005; 11: 749 – 757. RV
688. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertension* 1999; 12: 541 – 547. OS
689. The Maggie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Maggie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877 – 1890. RT
690. Paradisi G, Biaggi A, Savone R, Ianniello F, Tomei C, Caforio L, Caruso A. Cardiovascular risk factors in healthy women with previous gestational hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1233 – 1238. OS
691. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *Br Med J* 2003; 326: 845 – 851. OS
692. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709 – 2716. OS
693. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyorala K, Kjekshus J, Pedersen TR, Beere PA, Gotto AM, Clearfield M, 4S Group and the AFCAPS/TextCAPS Research Group. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TextCAPS). *Am J Cardiol* 2004; 93: 136 – 141. OS
694. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation* 2005; 112: 666 – 673. OS
695. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, Howard BV. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003; 26: 861 – 867. OS

696. Schmidt MI, Duncan BB, Bang H, Pankow JS, Ballantyne CM, Golden SH, Folsom AR, Chambless LE. Identifying individuals at high risk for diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2005; 28: 2013 – 2018. OS
697. Mule G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Volpe V, Piazza G, Mongioli R, Mezzatesta G, Andronico G, Cerasola G. Influence of metabolic syndrome on hypertension-related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257: 503 – 513. OS
698. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Vaccaro V, Parodi D, Parodi A, Falqui V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Metabolic syndrome is associated with early signs of organ damage in nondiabetic, hypertensive patients. *J Intern Med* 2005; 257: 454 – 460. OS
699. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; 22: 1991 – 1998. OS
700. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1978 – 1982. OS
701. De Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB. Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002; 20: 323 – 331. OS
702. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, Vaudo G, Mannarino E. Different impact of the metabolic syndrome on left ventricular structure and function in hypertensive men and women. *Hypertension* 2006; 47: 881 – 886. OS
703. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C, Sampieri L, Magrini F, Zanchetti A. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension: role of ventricular geometry and the metabolic syndrome: the Evaluation of Target Organ Damage in Hypertension study. *J Hypertens* 2005; 23: 875 – 882. OS
704. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, Kodama A, Kamitani A. Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis. *Intern Med* 2005; 44: 1232 – 1238. OS
705. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; 23: 1589 – 1595. OS
706. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805 – 1812. RV
707. Nesto R. C-reactive protein, its role in inflammation, Type 2 diabetes and cardiovascular disease, and the effects of insulin-sensitizing treatment with thiazolidinediones. *Diabet Med* 2004; 21: 810 – 817. RV
708. Mancia G, Bouquet P, Elghozi JL, Esler M, Grassi G, Julius S, Reid J, Van Zwieten PA. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2007; in press. RV
709. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998; 2 (suppl 6): 51S – 209S. GL
710. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. *AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for the healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. Circulation* 2000; 102: 2284 – 2299. GL
711. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, Berra K, Blair SN, Costa F, Franklin B, Fletcher GF, Gordon NF, Pate RR, Rodriguez BL, Yancey AK, Wenger NK, American Heart Association Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Subcommittee on Physical Activity. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity)). *Circulation* 2003; 107: 3109 – 3116. GL
712. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393 – 403. RT
713. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louhevaara A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343 – 1350. RT
714. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S, Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 611 – 619. RT
715. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev* 2001; 2: 275 – 280. RV
716. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens* 1998; 11: 1258 – 1265. RV
717. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ, Torp-Pedersen C, Scherhag A, Skene A, Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7 – 13. RT

718. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 821 – 826. MA
719. Rocchini AP. Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 287 – 294. RV
720. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J, STAR Investigators. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 2592 – 2597
721. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48: 219 – 224. MA
722. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, De Grauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4: CD005061. RV
723. Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 2253 – 2261. RV
724. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  activity. *Circulation* 2004; 109: 2054 – 2057
725. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators; Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zimman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096 – 1105. RT
726. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmssen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norok A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279 – 1289. RT
727. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels—a systematic review. *Blood Press* 2006; 15: 135 – 150. RV
728. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S, RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389 – 1397. RT
729. Despres JP, Golay A, Sjostrom L, Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121 – 2134. RT
730. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J, RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761 – 775. RT
731. Scheen AJ, Finer N, Hollander P, Jensen MD, Van Gaal LF, RIO-Diabetes Study Group. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1160 – 1172. RT 2007 Guidelines for Management of Hypertension 1185
732. ClinicalTrials.gov.CRESCENDO: comprehensive rimonabant evaluation study of cardiovascular endpoints and outcomes. December 2005: <http://clinicaltrials.gov/> RT
733. Deedwania P, Barter P, Carmena R, Fruchart JC, Grundy SM, Haffner S, Kastelein JJ, LaRosa JC, Schachner H, Shepherd J, Waters DD. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368: 919 – 928. RT
734. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (1 Suppl): 222S – 225S. RV
735. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2063 – 2070. OS
736. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271 – 2277. OS
737. Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancia G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 201 – 214. RV
738. Narkiewicz K, Wolf J, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7: 435 – 440. RV
739. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion J.-M. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 205 – 208. RV
740. Calhoun DA. Low-dose aldosterone blockade as a new treatment paradigm for controlling resistant hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9 (Suppl 1): 19 – 24. RV
741. Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, Pratt JH. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 481 – 487. RT
742. Lane DA, Shah S, Beevers DG. Low-dose spironolactone in management of resistant hypertension: a surveillance study. *J Hypertens* 2007; 25: 891 – 894. OS

743. Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004; 22: 2217 – 2226. OS
744. De Leeuw PW, Kroon AA, Scheffers I, Tordoir J, Schmidli, Mohaupt M, Allemann Y, Jordan J, Engeli S, Liebeskind U, Luft FC, Eckert S, Hansky B, Kieval R, Cody R, Rossing M, Irwin E, Peters T. Baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: preliminary efficacy and safety results from the rheos debut-ht study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2006; 24 (suppl 4): S300. (abstract).
745. Isles CG. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy. In: Swales JD, editor. *Textbook of Hypertension*. London: Balckwell Scientific Publications; 1994. pp. 1233 – 1248. RV
746. Davis BA, Crook JE, Vestal RE, Oates JA. Prevalence of renovascular hypertension in patients with grade III or IV hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 1979; 301: 1273 – 1276. OS
747. Lip GY, Beevers M, Beevers G. The failure of malignant hypertension to decline: a survey of 24 years' experience in a multiracial population in England. *J Hypertens* 1994; 12: 1297 – 1305. OS
748. Giese J. Acute hypertensive vascular disease, 2: Studies on vascular reaction patterns and permeability changes by means of vital microscopy and colloidal tracer technique. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1964; 62: 497 – 515. OS
749. Kincaid-Smith P, McMichael J, Murphy EA. The clinical cause and pathology of hypertension with papilloedema. *Quart J Med* 1958; 27: 117 – 154. OS
750. Isles CG, Liu KG, Boulton-Jones M, Cameron H, Lever AF, Murray G, Robertson JWK. Factors influencing mortality in malignant hypertension. *J Hypertens* 1985; 3 (suppl 3): 405 – 407. OS
751. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 915 – 924. OS
752. Gotto AM Jr. Review of primary and secondary prevention trials with lovastatin, pravastatin, and simvastatin. *Am J Cardiol* 2005; 96: 34F – 38F. RV
753. Clearfield M. Statins and the primary prevention of cardiovascular events. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8: 390 – 396. RV
754. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2307 – 2313. MA
755. Gorelick PB, Schneck M, Berglund LF, Feinberg W, Goldstone J. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 107 – 115. RV
756. Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7 – 22. RT
757. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG, PROSPER study group. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623 – 1630. RT
758. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillensen H, Simonovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549 – 559. RT
759. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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: 2998 – 3007. RT
760. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT investigators. The prevention of coronary events and stroke with atorvastatin in hypertensive subjects with average or below average cholesterol levels. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Lipid Lowering Arm (ASCOT: LLA). *Lancet* 2003; 361: 1149 – 1158. RT
761. Borghi C, Dormi A, Veronesi M, Immordino V, Ambrosioni E. Use of lipid-lowering drugs and blood pressure control in patients with arterial hypertension. *J Clin Hypertens* 2002; 4: 277 – 285. RV
762. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 467 – 494. RV
763. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324: 71 – 86. MA
764. Zanchetti A, Hansson L, Dahlof B, Julius S, Menard J, Warnold I, Wedel H. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2301 – 2307. CT
765. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, Leys D, Matias-Guiu J, Rupprecht HJ. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331 – 337. RT
766. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005; 352: 1293 – 1304. RT

767. 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: 161 – 172. MA
768. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419. RV
769. 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: 265 – 271. MA
770. Zanchetti A, Hansson L, Leonetti G, Rahn KH, Ruilope L, Warnold I, Wedel H. Low-dose aspirin does not interfere with the blood pressure-lowering effects of antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2002; 20: 1015 – 1022. RT
771. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229 – 234. OS
772. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434 – 444. OS
773. Knowler WC, Sartor G, Melander A, Schersten B. Glucose tolerance and mortality, including a substudy of tolbutamide treatment. *Diabetologia* 1997; 40: 680 – 686. OS
774. 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: 905 – 912. OS
775. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837 – 853. RT
776. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486 – 494. RT
777. 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: 383 – 393. RT
778. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977 – 986. RT
779. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643 – 2653. CT
780. Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyo'ra'la'K, Pyorala M, Forhan A, Eschwege E. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 360 – 367. OS
781. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1999; 16: 716 – 730. GL
782. ADVANCE trial study group Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation*. *J Hypertens* 2001; 19 (Suppl): S21 – S28. RT
783. Campos C, Segura J, Rodicio J-L. Investigations in secondary hypertension: renal disease. In: Zanchetti A, Hansson L, Rodicio JL, editors. *Hypertension*. London: McGraw Hill International; 2001. pp. 119 – 126. RV
784. Keane WF, Ekoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1004 – 1010. GL
785. Köler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia – a characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int* 1991; 40: 115 – 120. OS
786. Elliott WJ. Secondary hypertension: renovascular hypertension. In: Black h & Elliott WG (eds). *Hypertension: a Companion to Braunwald's Heart Disease*. Saunders Elsevier 2007, pp 93 – 105. RV
787. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 431 – 442. RV
788. Krumme W, Blum U, Schwertfeger E, Flügel P, Höllstin F, Schollmeyer P, Rump LC. Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning. *Kidney Int* 1996; 50: 1288 – 1292. OS
789. Vasbinder BGC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, De Leeuw PW, van Engelshoven JMA. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 135: 401 – 411. MA
790. Bruce GH. Intervention for renal artery stenosis: endovascular and surgical roles. *J Hypertens* 2005; 23 (Suppl 3): S23 – S29. RV
791. Aurell M, Jensen G. Treatment of renovascular hypertension. *Nephron* 1997; 75: 373 – 383. RV
792. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A. Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. *Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group*. *Hypertension* 1998; 31: 823 – 829. RT
793. Webster J, Marshall F, Abdalla M, Dominiczak A, Edwards R, Isles CG, Loose H, Main J, Padfield P, Russell IT, Walker B, Watson M, Wilkinson R. Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with athe-

- romatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 329 – 335. OS
794. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derck FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1007 – 1014. OS
795. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2003; 114: 44 – 50. MA
796. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HP. Pheochromocytoma: presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2006; 24: 2331 – 2339. RV
797. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 553 – 558. OS
798. Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Rev* 1994; 15: 356 – 368. RV
799. Goldstein DS, Eisenhofer G, Flynn JA, Wand G, Pacak K. Diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 2004; 43: 907 – 910. RV
800. Sjöberg RJ, Simic KJ, Kidd GS. The clonidine suppression test for pheochromocytoma. A review of its utility and pitfalls. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1193 – 1197. RV
801. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 479 – 491. RV
802. Gimm O, Koch CA, Januszewicz A, Opocher G, Neumann HP. The genetic basis of pheochromocytoma. *Front Horm Res* 2004; 31: 45 – 60. RV
803. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, Ganzaroli C, Giacchetti G, Letizia C, Maccario M, Mallamaci F, Mannelli M, Mattarello MJ, Moretti A, Palumbo G, Parenti G, Porteri E, Semplicini A, Rizzoni D, Rossi E, Boscaro M, Pessina AC, Mantero F, PAPA Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2293 – 2300. OS
804. Stowasser M, Gordon RD, Gunasekera TG, Cowley DC, Ward G, Archibald C, Smithers BM. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 2149 – 2157. OS
805. Bravo EL, Tarazi RC, Dustan HP, Fouad FM, Textor SC, Gifford RW, Vidt DG. The changing clinical spectrum of primary aldosteronism. *Am J Med* 1983; 74: 641 – 651. RV
806. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828 – 1834. RV
807. Kaplan NM. The current epidemic of primary aldosteronism: causes and consequences. *J Hypertens* 2004; 22: 863 – 869. RV
808. Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Rutherford JC. High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 315 – 318. OS
809. Lins PE, Adamson U. Plasma aldosterone-plasma renin activity ratio. A simple test to identify patients with primary aldosteronism. *Acta Endocrinol* 1986; 113: 564 – 569. OS
810. Pimenta E, Calhoun DA. Primary aldosteronism: diagnosis and treatment. *J Clin Hypertens* 2006; 8: 887 – 893. RV
811. Phillips JL, Walther MM, Pezzullo JC, Rayford W, Choyke PL, Berman AA, Linehan WM, Doppman JL, Gill Jr JR Jr. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4526 – 4533. OS
812. Bravo EL. Secondary Hypertension: Mineralocorticoid excess states. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 106 – 118. RV
813. Krum H, Gilbert RE. Novel therapies blocking the renin-angiotensin-aldosterone system in the management of hypertension and related disorders. *J Hypertens* 2007; 25: 25 – 35. RV
814. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605 – 1617. RV
815. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3746 – 3753. RV
816. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334: 99 – 104. RV
817. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000; 320: 479 – 482. OS
818. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1875 – 1882. OS
819. Parati G, Bilo G, Lombardi C, Mancia G. Secondary hypertension: Sleep Apnea. In: Black HR, Elliott WJ, editors. *Hypertension: A companion to Braunwald's Heart diseases*. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007. pp. 134 – 143. RV
820. Australian National Health and Medical Research Council Dietary Salt Study Management Committee. Fall in blood pressure with modest reduction in dietary salt intake in mild hypertension. *Lancet* 1989; i: 399 – 402. RT
821. Port K, Palm K, Viigimaa M. Daily usage and efficiency of remote home monitoring in hypertensive patients over a one-year period. *J Telemed Telecare* 2005; 11 (Suppl 1): 34 – 36. OS

822. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. World-wide prevalence of hypertension : a systematic review. *J Hypertens* 2004 ; 22:11 – 19. RV
823. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D, Whelton P, Brown C, Roccella EJ. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995 ; 26 : 60 – 69. OS
824. 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 : 1199 – 1205. OS
825. Mancia G, Ambrosioni E, Agabiti-Rosei E, Leonetti G, Trimarco B, Volpe M. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice : results of the ForLife study. *J Hypertens* 2005 ; 23 : 1575 – 1581. OS
-