



République Tunisienne



INEAS
الهيئة الوطنية للتقييم والاعتماد في المجال الصحي
Instance Nationale de l'Evaluation
& de l'Accréditation en Santé



Les Guides de l'INEAS

Direction Qualité des Soins et Sécurité des Patients

LA PRISE EN CHARGE DE L'HYPERTENSION

ARTERIELLE CHEZ L'ADULTE

L'Instance Nationale de l'Évaluation et de L'Accréditation en Santé (INEAS)

Guide de pratique clinique Prise en charge de **l'hypertension artérielle** chez l'adulte

Mars 2021



Ce guide représente une aide à la prise de décision. Il ne remplace pas le bon sens clinique.

Il s'agit de propositions développées méthodiquement pour aider le praticien à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Ce document a été réalisé dans le cadre d'une collaboration entre l'Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS), organisme scientifiquement autonome sous la tutelle du Ministère de la Santé, la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM) et la Société Tunisienne de Cardiologie et de Chirurgie Cardiovasculaire (STCCCV).

Ce guide a été validé par le Collège d'expert de l'INEAS le 10 mars 2021.

Edition : Mars 2021

© Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS)

Site Internet : www.ineas.tn

Edition : Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé

7 bis, rue Ahmed Rami- Le Belvédère 1002 - Tunis - Tunisie

ISBN électronique : 978-9973-9893-6-9

Table des matières

1. La méthodologie	18
1.1 La mise en place	18
1.1.1 La définition du sujet à traiter et préparation du premier draft de la question PIPOH.....	18
1.1.2 La formation du groupe de travail	18
1.1.3 La validation de la question PIPOH	19
1.1.4 La recherche bibliographique.....	19
1.1.5 La déclaration des liens d'intérêts.....	19
1.2 Le processus d'adaptation	19
1.2.1 La recherche, la présélection et l'évaluation des GPCs sur l'hypertension artérielle	19
1.2.2 La définition du contenu et des questions cliniques à inclure dans le guide.....	20
1.2.3 L'analyse de la cohérence, de l'acceptabilité et de l'applicabilité des recommandations	20
1.2.4 La rédaction du guide.....	20
1.3 La revue externe et la finalisation.....	21
1.3.1 La revue externe	21
1.3.2 Le plan de suivi et de mise à jour.....	21
1.3.3 L'implémentation	21
1.3.4 Le financement du guide.....	21
1.3.5 Les niveaux d'évidence.....	22
2. Introduction et épidémiologie	23
2.1 Pourquoi un guide de pratique clinique de l'hypertension artérielle ?.....	23
2.2 Les utilisateurs du guide	25
3. Définition et Classification de l'hypertension artérielle.....	26
3.1 Définition de l'hypertension artérielle.....	26
3.2 Classification de l'hypertension artérielle	26
3.3 Hypertension artérielle blouse blanche et hypertension masquée	27
3.3.1 Hypertension blouse blanche.....	27
3.3.2 L'hypertension artérielle masquée	28
4. Méthodes de mesure de la pression artérielle	29
4.1 Mesure conventionnelle de la pression artérielle au cabinet	29
4.2 Mesure non assistée de la pression artérielle au cabinet	30
4.3 La mesure de la pression artérielle en dehors du cabinet	31
4.3.1 L'automesure la pression artérielle à domicile.....	31

4.3.2	La mesure ambulatoire de la pression artérielle.....	32
4.3.3	Avantages et inconvénients de la MAPA et de l'automesure de la pression artérielle	33
4.4	La pression artérielle à l'effort.....	34
4.5	La pression centrale aortique	34
5.	Dépistage, diagnostic et évaluation du risque de l'hypertension artérielle	35
5.1	Dépistage de l'hypertension artérielle.....	35
5.2	Confirmation du diagnostic de l'hypertension artérielle.....	35
5.3	Evaluation du risque cardiovasculaire global chez l'hypertendu.....	36
5.4	Évaluation clinique de l'hypertension artérielle	41
5.4.1	Objectifs de l'examen clinique.....	41
5.4.2	Histoire de la maladie.....	41
5.4.3	Examen physique et examens complémentaires	42
5.4.4	Recherche d'une atteinte des organes cibles	44
5.5	Atteinte des organes cibles :.....	45
5.5.1	Le cœur dans l'hypertension artérielle.....	45
5.5.2	Les vaisseaux dans l'hypertension artérielle.	46
5.5.3	La rétinopathie hypertensive	47
5.5.4	Le cerveau dans l'HTA.	47
5.5.5	Rein et Hypertension	47
5.6	Effet bénéfique du traitement pharmacologique.....	47
5.7	Quand adresser le patient hypertendu en milieu spécialisé de soins hospitaliers.....	48
6.	Traitement non pharmacologique.....	50
6.1	Réduction du poids	50
6.2	Restriction d'apport en sodium	50
6.3	La consommation d'alcool	51
6.4	Autres changements alimentaires	51
6.5	Place de la phytothérapie	52
6.6	Activité physique régulière.....	52
6.7	Arrêt du tabac.....	52
7.	Traitement pharmacologique.....	54
7.1	Bénéfice du traitement antihypertenseur chez les patients hypertendus.....	54
7.2	Classes thérapeutiques	54

7.2.1	Les bloqueurs du système rénine angiotensine	55
7.2.2	Doses efficaces des antihypertenseurs	60
7.2.1	Association des antihypertenseurs	60
7.3	Initiation du traitement pharmacologique.....	60
7.3.1.	HTA grade 1 avec risque cardiovasculaire faible à modéré	60
7.3.2.	Pression normale haute	61
7.4	Cible thérapeutique pour un patient hypertendu	62
7.5	Les combinaisons dans le traitement de l'hypertension.....	64
7.6.1.	Intérêt de la bithérapie initiale pour la plupart des patients	67
7.6.2.	Association thérapeutique à trois médicaments (trithérapie).....	67
7.6.3.	Rationnel de la combinaison fixe	68
8.	Les urgences hypertensives.....	70
9.	HTA dans les groupes particuliers	76
9.1.	HTA et Diabète.....	76
9.2.	HTA et maladies rénales chroniques.....	76
9.3.	HTA et maladie coronarienne	78
9.4.	HTA et insuffisance cardiaque ou HVG.....	78
9.5.	HTA et fibrillation atriale.....	79
9.6.	HTA et accidents vasculaires cérébraux	80
9.6.1.	Chez les patients avec accident vasculaire cérébral hémorragique	80
9.6.2.	Chez les patients avec accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI).....	80
9.7.	HTA et maladie vasculaire	81
9.7.1.	Athérosclérose des carotides.....	81
9.7.2.	Artériosclérose et augmentation des résistances artérielles périphériques	81
9.7.3.	Artérite oblitérante des membres inférieurs.....	82
9.8.	HTA et grossesse	82
9.8.1	Définition et classification de l'hypertension pendant la grossesse.....	82
9.8.2	Mesure de la pression artérielle pendant la grossesse	82
9.8.3	Explorations de l'HTA pendant la grossesse	83
9.8.4	Prévention de l'hypertension et de la pré-éclampsie	83
9.8.5	Gestion clinique de l'hypertension pendant la grossesse.....	83
9.9.	HTA du sujet âgé	85
9.9.1	Seuils de pression artérielle nécessitant un traitement	86

9.9.2	Objectifs tensionnels cibles sous traitement.....	86
9.10.	L'hypertension artérielle en péri opératoire	86
9.11.	Prise en charge de l'HTA blouse blanche et de l'HTA masquée.....	87
10.	HTA résistante	89
10.1.	Définition de l'hypertension artérielle résistante	89
10.2.	Hypertension pseudo-résistante	89
10.3.	Autres causes d'hypertension artérielle résistante	89
10.4.	Approche diagnostique devant une HTA résistante	90
10.5.	Le traitement pharmacologique de l'HTA résistante.....	91
11.	Génétique et hypertension	94
RÉFÉRENCES		95
Annexes.....		115
Annexe 1		115
Annexe 2		118
Annexe 3		119

Liste des abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AOC	Atteinte des organes cibles
AOMI	Artérite oblitérante des membres inférieurs
ARA 2	Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II
AVC	Accident vasculaire cérébral
AVCI	Accident vasculaire cérébral ischémique
CI	Cardiopathie ischémique
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CV	Cardiovasculaires
DFGe	Débit de Filtration Glomérulaire estimé
ECR	Essai Clinique Randomisé
ECV	Evènements cardiovasculaires
ESC	European Society of Cardiology
ESC/ ESH	European Society of Cardiology / European Society of Hypertension
FA	Fibrillation Atriale
GPC	Guide de Pratique Clinique
HTA	Hypertension Artérielle
HVG	Hypertrophie Ventriculaire Gauche
ICa	Inhibiteurs calciques
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
INEAS	Instance Nationale de l'Evaluation et de l'Accréditation en Santé
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
MAPA	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MCV	Maladies cardiovasculaires
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Pression Artérielle
PAD	Pression Artérielle Diastolique
PAS	Pression Artérielle Systolique
PIPOH	Population, Intervention, Outcomes, Horizons de Soins
RCV	Risque Cardiovasculaire
SRA	Système Rénine Angiotensine
STCCCV	Société Tunisienne de Cardiologie et Chirurgie Cardiovasculaire
THZ	Diurétiques thiazidiques

Questions cliniques traitées

- 1 Quelle est la prévalence de l'hypertension chez les adultes en Tunisie ?
- 2 Quels sont les critères diagnostiques de l'hypertension chez l'adulte ?
- 3 Quelles sont les techniques de mesure de la pression artérielle ?
- 4 Chez les adultes avec suspicion d'hypertension, quelle est la meilleure méthode de mesure de la pression artérielle pour établir le diagnostic et prévenir les événements cardiovasculaires ?
- 5 Comment les patients hypertendus doivent-ils être évalués cliniquement ?
- 6 Quelle investigation doit être menée dans l'hypertension nouvellement diagnostiquée ?
- 7 Comment les patients doivent-ils être stratifiés en fonction du risque cardiovasculaire global ?
- 8 À quel seuil de pression artérielle et / ou de risque de maladie cardiovasculaire faut-il instaurer un traitement antihypertenseur chez les adultes hypertendus ?
- 9 Quelle est la pression artérielle cible optimale pour les adultes souffrant d'hypertension traitée ?
- 10 Quelle est l'intervention non pharmacologique à recommander ?
- 11 Quelle est la prise en charge pharmacologique comment et quand commencer ?
- 12 Quand faut-il atteindre la pression artérielle cible ?
- 13 Comment évaluer et gérer l'hypertension sévère ?
- 14 Comment reconnaître, évaluer et gérer l'hypertension résistante ?

Les Recommandations

Définition et Classification de l'hypertension artérielle

Recommandation 1

Il est recommandé que la pression artérielle soit classée en : pression artérielle optimale, normale, normale haute ou hypertension de grade 1, 2 ou 3, selon le niveau de pression artérielle mesurée au cabinet (I, C)

Méthodes de mesure de la pression artérielle

Recommandation 2

- a) Il est recommandé de mesurer la PA à l'aide d'un tensiomètre électronique pour le diagnostic et le suivi de l'HTA au cabinet médical et en ambulatoire. (I, B)
- b) En cas de non-disponibilité ou de doute sur la fiabilité de la mesure électronique (arythmie, prééclampsie), la mesure auscultatoire est recommandée. (I, B)
- c) Il est recommandé d'exprimer les valeurs de la pression artérielle en mmHg. (I, A)
- d) Il est recommandé d'utiliser les tensiomètres ayant obtenu le marquage CE et validés (protocoles ESH, AAMI, Universel). (I, B)
- e) Il est recommandé d'utiliser des tensiomètres avec brassard huméral, les tensiomètres au poignet exposant à plus d'erreurs d'utilisation. (I, B)
- f) Il est recommandé d'utiliser des tensiomètres dont le brassard est adapté à la circonférence du bras. Les professionnels de santé doivent disposer de brassards adaptés à toutes les circonférences de bras (au moins 3 brassards) dès lors que l'appareil a été validé pour ces brassards. Pour les tensiomètres oscillométriques, les brassards sont spécifiques à chaque appareil et doivent être utilisés selon les recommandations du fabricant. (I, B)

Evaluation du risque cardiovasculaire

Recommandation 3

L'évaluation du risque cardiovasculaire avec le système GLOBORISK est recommandée pour les patients qui ne présentent pas d'emblée un risque élevé en raison d'une maladie cardiovasculaire établie, d'une maladie rénale, ou un facteur de risque nettement élevé (hypercholestérolémie familiale, HTA grade 3). (I, C)

Traitement non pharmacologique

Recommandation 4

- a) La restriction en sel à moins de 5 g par jour est recommandée. (I, A)
- b) Il est recommandé de limiter la consommation d'alcool à :
 - Moins de 14 unités par semaine pour les hommes.
 - Moins de 8 unités par semaine pour les femmes. (I, A)
- c) Il est recommandé d'éviter les états d'ivresses. (III, C)
- d) Il est recommandé d'adopter un régime riche en légumes, légumineuses, fruits frais, produits laitiers pauvres en gras, grains entiers, poisson et acides gras insaturés (en particulier huile d'olive) et une faible consommation de viande rouge et de gras saturé. (I, A)
- e) L'ail et les feuilles d'oliviers peuvent être utilisés à condition de ne pas retarder l'initiation du traitement médical. (IIb, C)
- f) Le contrôle du poids corporel est recommandé pour éviter le surpoids et l'obésité et réduire le risque d'HTA et de MCV (I, A)
- g) Un exercice aérobic régulier (par exemple au moins 30 minutes d'exercice dynamique modéré 5 à 7 jours par semaine) est recommandé (I, A)
- h) Le sevrage tabagique, les soins de soutien et l'aiguillage vers des programmes d'arrêt du tabac sont recommandés (I, B)

- i) Les conseils minimums et la sensibilisation des fumeurs pour l'arrêt de tabac sont fournis dans toutes les consultations médicales et par tous les médecins. (I, C)

Traitement pharmacologique

Recommandation 5

- a) L'initiation rapide du traitement pharmacologique chez les patients avec HTA grade 2 ou 3, quel que soit le niveau du risque cardiovasculaire, concomitante à l'initiation des mesures hygiéno-diététiques est recommandée. (I, A)
- b) Chez les patients avec HTA grade 1 :
- Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées pour normaliser la PA. (II, B)
 - Chez un patient à risque cardiovasculaire faible ou modéré et sans atteinte des organes cibles, lorsque les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes, le traitement pharmacologique est initié au bout de 3 à 6 mois. (I, A)
 - Chez un patient à risque cardiovasculaire élevé ou très élevé, le traitement pharmacologique doit être initié rapidement et concomitant à l'initiation des mesures hygiéno-diététiques. (I, A)
- c) Chez les patients avec pression artérielle normale haute (130–139/85–89 mmHg) :
- Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées. (I, A)
 - Le traitement médicamenteux est à envisager lorsque le risque cardiovasculaire est très élevé. (IIb, A)

Recommandation 6

- a) **La PAS cible dépend de l'âge :**
- **Pour les patients âgés de moins de 65 ans :** la PAS cible recommandée est entre 120–129 mmHg (sauf en cas de MRC : PAS = 130-139 mmHg). (I, A)
 - **Pour les patients âgés de 65 ans et plus :** la PAS cible recommandée est entre 130–139 mmHg. (I, C)
- b) La PAD cible recommandée est entre 70 à 79 mmHg quel que soit l'âge et quelques soient les comorbidités associées. (IIa, B)

Recommandation 7

- a) Les familles anti-hypertensives IEC, ARA 2, bêtabloquants, Inhibiteurs calciques et diurétiques (thiazidiques, chlorthalidone et indapamide), sont considérées majeures. Elles ont démontré une réduction efficace des chiffres tensionnels et des événements cardiovasculaires, elles sont la base de la stratégie thérapeutique de l'HTA. (I, A)
- b) Une monothérapie initiale est recommandée chez les patients très âgés (≥ 80 ans) et les patients ayant une HTA grade 1 avec faible risque cardiovasculaire. (I, A)
- c) Une bithérapie initiale est recommandée chez les patients âgés de moins de 80 ans ayant une HTA grade 2 ou 3 quel que soit le risque cardiovasculaire ou une HTA grade 1 à risque élevé à très élevé.
Les combinaisons préférées sont un bloqueur du SRA (IEC, ARA2) associé à un diurétique ou à un inhibiteur calcique.
D'autres combinaisons parmi les 5 classes thérapeutiques majeures peuvent être envisagées en première intention. (I, A)
- d) Il est recommandé d'associer les bêtabloquants avec une autre classe anti-hypertensive majeure en cas d'indication spécifique : post IDM, insuffisance cardiaque, contrôle du rythme. (I, A)
- e) En cas de bithérapie prescrite, il est recommandé d'utiliser une association fixe. (I, A)
- f) Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint avec une bithérapie à faible dose, il est recommandé de rajouter une 3ème molécule pour atteindre une triple association bloqueuse du SRA, ICa et diurétique, si possible en une association fixe. (I, A)
- g) Lorsqu'une trithérapie pleine dose n'est pas suffisante pour atteindre l'objectif thérapeutique, il est recommandé de rajouter la spironolactone si bien tolérée ou un autre diurétique comme l'amiloride ou majorer les doses de diurétiques ou associer un bêtabloquant ou un alpha bloquant ou un antihypertenseur central. (I, B)
- h) L'association d'un IEC et d'un ARA2 n'est pas recommandée. (III, A)

Les urgences hypertensives

Recommandation 8

- a) Pour les patients se présentant pour une urgence hypertensive une hospitalisation avec monitoring continu de la PA, évaluation de l'atteinte d'organes cibles et administration de traitement antihypertenseur intraveineux est nécessaire. (I, A)
- b) La PA systolique doit être réduite avec prudence de 25% durant la première heure. Puis à 160/100 mmHg dans les 2 à 6 heures suivantes. La cible thérapeutique doit être atteinte au bout de 24 à 48 heures. (I, A)
- c) Pour les patients avec une prééclampsie, une éclampsie ou une crise aigüe de phéochromocytome, la PA systolique doit être abaissée à moins de 140 mmHg durant la première heure.
Pour les patients avec dissection aortique, la PA systolique doit être abaissée à moins de 120 mmHg à la première heure. (I, A)

HTA dans les groupes particuliers

Recommandation 9

- a) Concernant les patients ayant une MRC d'origine diabétique ou non diabétique, si la PA est supérieure ou égale à 140/90 mmHg, il est recommandé d'instaurer les règles hygiéno-diététiques et d'initier un traitement pharmacologique antihypertenseur. (I, A)
- b) Concernant les patients ayant une MRC d'origine diabétique ou non diabétique :
 - Il est recommandé d'abaisser la PAS à une valeur comprise entre 130 et 139 mmHg. (I, A)
 - Le traitement pharmacologique doit être adapté en fonction de sa tolérance et de son impact sur la fonction rénale et l'équilibre électrolytique. (II, C)
- c) Les bloqueurs du SRA sont plus efficaces que les autres classes anti-hypertensives pour réduire l'albuminurie et sont recommandés pour le traitement des patients hypertendus en présence de micro-albuminurie ou de protéinurie (I, A)
- d) Une combinaison d'un bloqueur du SRA avec un inhibiteur des canaux calciques ou un diurétique est recommandée comme traitement pharmacologique de première intention. (I, A)
- e) L'association de deux bloqueurs du SRA n'est pas recommandée. (III, A)

Recommandation 10.

- a) Chez les patients hypertendus coronariens, il est recommandé de viser :
Une PAS \leq 130mmHg si bien tolérée mais pas $<$ 120mmHg. (I, A)
- b) Chez les patients âgés de 65 ans et plus, viser une PAS entre 130 et 139mmHg.
Une PAD $<$ 80mmHg mais pas $<$ 70 mmHg. (I, A)
- c) En post infarctus les bêtabloquants et les bloqueurs du SRA améliorent le pronostic. (I, C)
- d) Chez les patients symptomatiques d'angor, les bêtabloquants et les ICa sont préférés en raison de leur action anti angineuse. (I, A)

Recommandation 11

- a) Chez les patients hypertendus ayant une insuffisance cardiaque (avec une fraction d'éjection réduite ou préservée), un traitement antihypertenseur doit être considéré si la PA est \geq 140/90 mmHg. (IIa, B)
- b) Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à FE réduite, il est recommandé d'utiliser un IEC ou un ARA2 et un bêtabloquant, et/ou un diurétique et/ou un antagoniste des récepteurs des minéralo-corticoïdes si nécessaire. (I, A)
- c) Les ICa dihydropyridiniques peuvent être considérés si l'objectif tensionnel n'est pas atteint. (IIb, C)
- d) Chez les patients hypertendus ayant une insuffisance cardiaque (avec une fraction d'éjection réduite ou préservée) les valeurs cibles doivent être les mêmes. (IIa, B)
- e) Chez tous les hypertendus avec une hypertrophie ventriculaire gauche :
 - Il est recommandé de traiter avec un IEC ou un ARA2 en combinaison avec un ICa ou un diurétique (I, A)
 - La pression artérielle systolique devrait être abaissée entre 120–130 mmHg. (IIa, B)

Recommandation 12

- a) Chez les patients en FA le dépistage de l'hypertension artérielle est recommandé. (I, C)
- b) Un bêta bloquant ou un ICa non dihydropyridinique doit être considéré parmi les antihypertenseurs si le contrôle de la FC est nécessaire. (IIa, B)
- c) La prévention des accidents ischémiques par anticoagulation efficace chez les patients hypertendus en FA est recommandée lorsque le score CHA2DS2VASC est ≥ 2 chez l'homme et ≥ 3 chez la femme. (I, A)
- d) La prévention des accidents ischémiques par anticoagulation efficace chez les patients en FA, doit être considérée, même si l'HTA est le seul facteur de sur risque d'accident embolique avec un score CHA2DS2VASC de 1. (IIa, B)
- e) L'anticoagulation doit être utilisée avec précaution chez les patients hypertendus. Des chiffres de PAS ≥ 180 mmHg et /ou PAD ≥ 100 mmHg imposent la baisse urgente des chiffres tensionnels. (IIa, B)

Recommandation 13

- a) Chez les femmes souffrant d'HTA gravidique, d'HTA préexistante et superposée à une HTA gravidique, ou en cas d'HTA et d'AOC, il est recommandé de commencer un traitement médicamenteux lorsque le PAS est ≥ 140 mmHg ou le PAD ≥ 90 mmHg. (I, C)
- b) Dans tous les autres cas, il est recommandé d'entamer un traitement médicamenteux lorsque la PAS est ≥ 150 mmHg ou la PAD est ≥ 95 mmHg. (I, C)
- c) Les IEC, les diurétiques et les ARA2 ne sont pas recommandés pendant la grossesse. (III, C)
- d) Une PAS ≥ 170 mmHg ou une PAD ≥ 110 mmHg chez une femme enceinte est une urgence, et il est recommandé d'hospitaliser la patiente. (I, C)
- e) Chez les femmes souffrant d'hypertension gravidique ou de pré-éclampsie légère, l'accouchement est recommandé à 37 semaines. (I, B)
- f) Il est recommandé d'accélérer l'accouchement en cas de pré-éclampsie avec des signes de gravité, tels que des troubles visuels ou des troubles hémostatiques. (I, C)

Recommandation 14

- a) Il est recommandé chez les patients avec une HTA de découverte récente et proposés pour une chirurgie électorale, d'évaluer le retentissement et de procéder à la stratification du risque cardiovasculaire avant la chirurgie. (I, C)
- b) Il est recommandé d'éviter les fluctuations larges de pression artérielle durant la période péri-opératoire. (I, C)
- c) Il n'est pas recommandé de différer une chirurgie non cardiaque chez les patients avec une HTA Grade 1 ou 2 (PAS < 180 mm Hg ; PAD < 110 mmHg). (IIa, C)
- d) Il est recommandé de maintenir le traitement par les bêta bloquants pendant la période péri-opératoire chez les patients hypertendus sous traitement chronique par ces agents. (I, B)
- e) Il n'est pas recommandé d'interrompre le traitement par les bêta-bloquants ou les antihypertenseurs centraux pendant la période péri-opératoire. (III, B)
- f) Un arrêt transitoire du traitement par les IEC et des ARA2 en préopératoire doit être considéré chez les patients hypertendus sans insuffisance cardiaque associée et proposés pour une chirurgie non cardiaque. (IIa, C)
- g) La poursuite du traitement par les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs calciques doit être considéré durant la période péri-opératoire. (IIa, C)
- h) Le maintien ou l'arrêt du traitement par les diurétiques de l'anse en péri-opératoire peut être considéré et discuté en fonction de l'insuffisance cardiaque. (IIa, C)
- i) Il n'est pas recommandé, (voire dangereux) d'initier un traitement par les bêta bloquants en préopératoire immédiat chez les patients hypertendus. (III, B)

Recommandation 15

- a) En cas d'HTA blouse blanche il est recommandé d'instaurer des mesures hygiéno-diététiques afin de réduire le risque cardiovasculaire et de faire un suivi régulier avec des mesures régulières de la PA en dehors du cabinet médical. (I, C)
- b) Un traitement médical n'est pas recommandé. (III, C)

- c) L'instauration des mesures hygiéno-diététiques est recommandée pour réduire les risques cardiovasculaires. (I, C)
- d) Une surveillance régulière de la pression artérielle en dehors du cabinet médical par automesure ou par MAPA est recommandée. (I, C)
- e) Un traitement antihypertenseur peut être prescrit pour équilibrer les chiffres de pression artérielle prise en dehors du cabinet médical vu leur impact sur le pronostic de ces patients. (IIa, C)
- f) Une augmentation de la dose du traitement antihypertenseur peut être considérée aussi chez des patients qui gardent des chiffres de pression artérielle en dehors du cabinet médical mal équilibrés à cause de leur impact sur le risque cardiovasculaire. (IIa, C)

HTA résistante

Recommandation 16

- a) Il est recommandé que l'hypertension soit définie comme résistante au traitement (HTA résistante) quand une stratégie thérapeutique appropriée associant un diurétique (Thiazidique ou Thiazidique like), un IEC ou un ARA2 et un inhibiteur calcique, à doses optimales (ou maximales tolérées), et maintenue pendant au moins 4 semaines, échoue à baisser les chiffres tensionnels mesurés au cabinet, au-dessous de 140 mmHg pour la PAS et 90 mmHg pour la PAD, tout en veillant à :
 - Confirmer le contrôle inadéquat des chiffres tensionnels par une MAPA ou une automesure
 - Et exclure les causes d'hypertension pseudo-résistante, particulièrement la mauvaise observance médicamenteuse et l'hypertension secondaire. (I, C)
- b) Le traitement recommandé de l'hypertension résistante comporte :
 - le renforcement des mesures non pharmacologiques, en insistant particulièrement sur la restriction sodée.
 - l'adaptation du type et/ou des doses de diurétiques à la fonction rénale
 - l'association de spironolactone ou d'un bêtabloquant au traitement préexistant.

En cas d'intolérance ou d'inefficacité, on peut associer un antihypertenseur central tel que la moxonidine, surtout chez les patients obèses. (I, B)

Génétique et hypertension

Recommandation 17

Les tests génétiques ne sont pas recommandés dans la prise en charge des patients hypertendus en pratique clinique. (III, C)

Ce document a été réalisé suite à une saisie conjointe de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie CNAM et la Société Tunisienne de Cardiologie et de Chirurgie Cardiovasculaire (STCCCV) dans le cadre d'une collaboration scientifique avec :

- L'Association Tunisienne d'Etude et de Recherche sur l'Athérosclérose (ATERA)
- L'Association Tunisienne de la Pharmacie Hospitalière (ATPH)
- Le Centre National de Pharmacovigilance (CNPV)
- Le Conseil National de l'Ordre des Médecins
- La Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM)
- La Direction des Soins de Santé de Base (DSSB)
- La Société des Médecins Généralistes de Tunisie (SMGT)
- La Société Tunisienne de Médecine Générale et Médecine de Famille (STMGF)
- La Société Tunisienne de Médecine de Famille (STMF)
- La Société Tunisienne de Médecine Interne (STMI)
- La Société Tunisienne de Néphrologie, Dialyse et Transplantation rénale (STNDT)
- La Société Tunisienne d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (STEDIAM)

L'INEAS remercie tous les experts, les sociétés savantes et les institutions publiques qui ont participé à l'élaboration du présent document.

Le document est accessible en ligne dans la section "Publications" de notre site web:

<http://www.ineas.tn/fr/publications>

Experts du groupe de travail

Leila ABID	Présidente du Projet, Professeur en cardiologie
Lilia ZAKHAMA	Secrétaire générale du projet, Professeur en cardiologie
Raja TRABELSI	Secrétaire générale adjoint du projet, Professeur agrégé en néphrologie

Groupe de travail

Afef SKHIRI
Alia KOUBAA
Anissa JOULAK
Badreddine Ben Kaab
Faten TRIKI
Fatma SAID
Fethia MGHAIETH
Hanene GHAZELI
Hassen BELHAJ AMOR
Imen BOUKHRIS
Jamila HSSINE
Kais GUEZMIR
Lamia RAIS
Leila ALOUANE
Leila BESSAADI
Leila BEZDAH
Meriem ABDELKAFI
Meriem DRISSA
Meriem YAZIDI
Nesrine HASNI
Olfa ESSAIS
Rafika MANSOURI
Rania HAMMAMI
Rim GOUCHA
Salem ABDESSLEM
Sami MILOUCHI
Samiha TOUMI
Sihem AIDLI
Sonia BOUALLEGUE
Sonia OUALI HAMMAMI
Wisseem SDIRI
Zallama DORSAAF

Qualification

Médecin épidémiologiste
Médecin généraliste
Cardiologue de libre pratique
Assistant Hospitalo-Universitaire en Néphrologie
Professeur agrégé en cardiologie
Professeur agrégé en médecine interne
Professeur en cardiologie
Professeur agrégé en médecine d'urgence
Assistant Hospitalo-Universitaire en cardiologie
Professeur agrégé en médecine interne
Médecin généraliste
Médecin généraliste, chef de programme à la DSSB
Professeur en Néphrologie
Professeur en Sciences de la nutrition
Médecin généraliste CNAM
Professeur en cardiologie
Médecin conseil à la CNAM
Professeur agrégé en Cardiologie
Professeur agrégé en endocrinologie
Professeur agrégé en Pharmacie
Médecin Endocrinologue
Médecin généraliste
Professeur agrégé en Cardiologie
Professeur en Néphrologie
Cardiologue interventionnel de libre pratique
Professeur agrégé en Cardiologie
Pharmacienne DPM
Professeur en pharmacologie
Nutritionniste présidente de l'association Tunisienne des nutritionnistes
Professeur en Gériatre
Professeur en cardiologie
Professeur en Néphrologie

Experts du groupe de Lecture

Amel Harzallah	Professeur agrégé en néphrologie
Ezzedine Abderrahim	Professeur en néphrologie
Faouzi Addad	Professeur en cardiologie
Faten Hadj Kacem	Professeur agrégé en endocrinologie
Fayçal Jaraya	Professeur en néphrologie
Habib SKhiri	Professeur en néphrologie
Hela Antit	Médecin généraliste
Hichem Zidi	Médecin généraliste
Kamel Bousslema	Professeur en médecine interne
Khadija Zitoun	Médecin généraliste,
Khaled Zeghal	Professeur en pharmacologie
Mohamed Essghaier	Cardiologue de libre pratique
Mohamed Taher Mrabet	Médecin généraliste
Neirouz Ghannouchi	Professeur en médecine interne
Rachid Boujnef	Professeur en cardiologie
Rym Gribaa	Professeur en cardiologie
Sameh Sayhi	Professeur agrégé en médecine interne
Sami Mourali	Professeur en cardiologie
Wafa Fehri	Professeur en cardiologie
Walid Jomaa	Professeur agrégé en cardiologie
Ouechtati Wijden	Professeur en cardiologie

Equipe INEAS

Dr Mohamed BEN HAMOUDA	Chef de service des guides de pratique clinique
Hella OUERTATANI	Chef de service des parcours de soins
Dr Asma BEN BRAHEM	Directrice de la qualité des soins et sécurité des patients
Khalil JLASSI	Responsable du service documentation et archivage
Cheima AYARI	Chargé de l'unité des affaires juridiques et du contentieux dirigée
Rania CHAABENE	Pharmacienne stagiaire
Pr. Chokri HAMOUDA	Directeur Général de l'INEAS

1. La méthodologie

L'élaboration et la mise à jour des guides de pratique clinique de bonne qualité exigent beaucoup de temps et de ressources. Pour réduire le double travail et améliorer l'efficacité et l'efficacités, nous avons opté pour un processus d'adaptation des recommandations selon un outil spécifique (*ADAPTE*) tout en préservant toujours le principe de la médecine fondée sur des preuves » (1).

L'outil ADAPTE¹ se compose de trois phases principales :

- La mise en place.
- L'adaptation.
- La finalisation.

Ces phases sont divisées en vingt-quatre étapes. Chaque étape comprend des domaines.

La phase de mise en place vise à mettre en évidence les questions à traiter avant d'initialiser le processus de développement des GPCs.

Dans la phase d'adaptation, l'équipe a décidé du cadre et des objectifs du GPC, a identifié les guides de pratique clinique potentiellement pertinents et a évalué les différents domaines qu'ils contiennent.

La phase de finalisation comprend la contextualisation des recommandations, la revue externe, la planification du suivi et la mise à jour.

1.1 La mise en place

1.1.1 La définition du sujet à traiter et préparation du premier draft de la question PIPOH

L'Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS) a évalué la demande combinée de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) et de la Société Tunisienne de Cardiologie et de Chirurgie Cardiovasculaire (STCCCV) pour le développement d'un GPC sur la prise en charge de l'HTA.

La recherche bibliographique préliminaire de guides de pratique clinique a été effectuée par un spécialiste de l'information de l'INEAS en se basant sur une stratégie de recherche explicite basée sur la question PIPOH (Population, Intervention, Professionnels, Outcomes, Horizons de soins) déjà prédéfinie, la thématique de recherche a été identifiée par le groupe du travail auparavant Annexe 1.

1.1.2 La formation du groupe de travail

Les professionnels de la santé concernés par le GPC ont été identifiés. Toutes les sociétés savantes impliquées ont été contactées pour former le panel d'experts représentant le groupe de travail. Trois experts cliniciens ont été désignés par vote en tant que président, secrétaire général et secrétaire général adjoint du groupe de travail.

Le panel d'experts, représentant le groupe de travail, est composé de cardiologues, médecins internistes, pharmacologues, médecins néphrologues, médecins endocrinologues, médecins généralistes, médecin gériatre, nutritionnistes, pharmacien clinicien, médecin urgentiste, médecin gynécologue et médecin réanimateur.

L'équipe de l'INEAS est composée de trois méthodologistes (un médecin, un pharmacien et un technicien supérieur en santé) et un documentaliste.

Les ressources nécessaires ont été définies par l'équipe de l'INEAS en collaboration avec le président du groupe de travail avant de commencer le processus d'adaptation.

¹ ADAPTE : file:///C:/Users/user/AppData/Local/Temp/ADAPTE%20Resource%20toolkit%20V2%20Secured%20March%202010.pdf

1.1.3 La validation de la question PIPOH

Une première réunion avec le groupe de travail a été tenue afin d'exposer le but du projet, la méthodologie à suivre et la validation de la question PIPOH. Suite à une recherche bibliographique préliminaire, l'équipe de l'INEAS a demandé à affiner et limiter le scope et le champ d'intervention de la question à traiter.

1.1.4 La recherche bibliographique

Une recherche systématique de guide de pratique clinique a été effectuée par un spécialiste de l'information de l'INEAS dans Guidelines International Network (GIN) et dans des sites d'agences gouvernementales : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Haute Autorité de Santé (HAS), d'autres sources d'information ont été consultées selon des mots clés et des Meshterms ainsi que des bases de données telles que « Pubmed » et EBSCO (Dynamed plus). La recherche bibliographique auprès des sociétés savantes nationales ou internationales a été étendue.

La période de recherche couverte était de 5 ans (2014 - 2019). Seules les guides en langues Française et Anglaise ont été retenus. D'autres sources nationales ont été consultées pour la collecte des données épidémiologiques (l'Institut National de Santé Publique (INSP), le nombre des assurés de la CNAM, les dépenses allouées pour la prise en charge de cette pathologie (base de donnée de la CNAM) et l'étude du contexte (Science Direct et la revue « La Tunisie Médicale »). Un diagramme de flux a été établi (Prisma flow diagram) [Annexe 1](#). Une première sélection a été effectuée selon le titre, le résumé et la pertinence du guide. Une recherche bibliographique complémentaire a été effectuée pour mettre à jour les dernières publications.

Toutes les nouvelles références incluses dans le GPC pour renforcer les recommandations telles que les méta-analyses, les études de cohortes, les études observationnelles ont été évaluées par l'outil Fichas Lectura Critica FLC3.0.

Un échéancier avec un plan d'organisation du travail a été défini ainsi que le rôle de chacun des membres du groupe.

1.1.5 La déclaration des liens d'intérêts

L'INEAS exige que toute personne impliquée dans le travail de développement des guides de pratique clinique déclare tous ses liens d'intérêts directs ou indirects, tant qu'il collabore avec l'instance.

Les membres du panel d'experts sollicités pour participer au groupe du travail et de lecture ainsi que les membres de l'INEAS ont communiqué leurs déclarations de liens d'intérêts. Les intérêts déclarés par le panel d'experts ont été analysés et traités par une commission spécialisée. L'INEAS a veillé à protéger le contenu de ce guide de tout conflit d'intérêt.

1.2 Le processus d'adaptation

1.2.1 La recherche, la présélection et l'évaluation des GPCs sur l'hypertension artérielle

Quatre guides ont été présélectionnés suite à la recherche bibliographique effectuée. Ces guides ont été soumis à une évaluation plus approfondie selon la pertinence du sujet, la langue, la date de publication et l'existence d'une méthodologie d'élaboration. Le groupe de travail a proposé d'évaluer en plus des quatre guides, le GPC « Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children »

La qualité de ces guides présélectionnés a été évaluée par quatre méthodologistes de l'INEAS avec l'outil AGREE II. Les résultats de l'évaluation ont été enregistrés dans un tableau Excel et un graphique a été élaboré [Annexe 1](#).

Après l'évaluation de tous les guides, il a été convenu de retenir le guide de pratique clinique de la prise en charge de l'HTA de l'European Society of Cardiology ESC/ESH European Society of Hypertension 2018 comme guide à adapter. Ce guide n'a pas obtenu le meilleur score sur l'AGREE II comparativement aux autres guides évalués mais les autres GPCs évalués présentent des contraintes d'adaptation tel que :

- la définition de l'HTA ne s'adapte pas à notre population et notre contexte,
- la méthode de prise en charge des patients se base en grande partie sur le personnel paramédical, ce qui n'est pas le cas dans notre pays
- certaines institutions demandent des frais pour l'adaptation,
- présence de conflits d'intérêts dans l'élaboration du GPC
- la méthodologie d'élaboration n'est pas rigoureuse

Il a été décidé par le groupe de travail de choisir le GPC de l'ESC/ESH 2018 comme guide à adapter.

Une autorisation officielle d'adaptation du guide de pratique clinique a été demandée auprès de l'European Society of Cardiology ESC.

1.2.2 La définition du contenu et des questions cliniques à inclure dans le guide

Le chef de projet a préparé un draft pour définir le contenu et les questions cliniques possibles à inclure en collaboration avec le président, le secrétaire général et le secrétaire général adjoint.

Les membres du groupe de travail ont sélectionné les questions cliniques les plus pertinentes à inclure dans le GPC. Les questions cliniques retenues ont été réparties en 9 chapitres.

Par conséquent il a été décidé de répartir le travail en sous-groupes en incluant les différentes spécialités.

1.2.3 L'analyse de la cohérence, de l'acceptabilité et de l'applicabilité des recommandations

Des réunions présentielles et en ligne ont été tenues entre le groupe de travail et l'équipe de l'INEAS pour discuter chaque question clinique validée. L'équipe de l'INEAS a analysé l'acceptabilité et l'applicabilité de chaque recommandation à l'aide des outils 14 et 15 de l'ADAPTE. Selon cette analyse les recommandations retenues et évaluées ont été réparties :

- à adopter
- à adapter
- à élaborer *DE NOVO*

Une recherche bibliographique supplémentaire a été effectuée pour les recommandations à adapter.

1.2.4 La rédaction du guide

La rédaction du contenu du guide a été réalisée par le groupe de travail en collaboration avec l'équipe de l'INEAS, et ce après s'être réparti en 8 sous-groupes :

- | | |
|--------------|--|
| Groupe I : | Introduction et épidémiologie |
| Groupe II : | Définition et Classification de l'hypertension artérielle |
| Groupe III : | Méthodes de mesures de la pression artérielle |
| Groupe IV : | Dépistage, diagnostic et évaluation du risque de l'hypertension artérielle |
| Groupe V : | Traitement non pharmacologique |

Groupe VI :	Traitement pharmacologique
Groupe VII :	HTA Sévère
Groupe VIII :	HTA dans les groupes particuliers
Groupe VIII :	HTA résistante

Plusieurs réunions ont été organisées pour chaque sous-groupe avec les professionnels de santé concernés par le thème afin d'adopter ou d'adapter les recommandations à partir de l'argumentaire scientifique, des avis des experts et des recherches bibliographiques supplémentaires.

1.3 La revue externe et la finalisation

1.3.1 La revue externe

L'équipe de l'INEAS a sélectionné, en collaboration avec le président du groupe de travail, les membres du groupe de lecture incluant des représentants des sociétés savantes et des parties prenantes intéressées par la thématique « le ministère de la santé, la caisse nationale d'assurance maladie, les collèges scientifiques, les associations de patients ».

Le document a été transmis au préalable à tous les membres du groupe de lecture et les résultats ont été collectés et présentés dans le cadre d'un séminaire pour les discuter. Pour faciliter la relecture, les experts ont été répartis en plusieurs ateliers selon les domaines des recommandations à traiter. La version finale du guide a été validée.

La version finale de ce guide a été validée par le collège d'expert de l'INEAS.

1.3.2 Le plan de suivi et de mise à jour

L'INEAS a prévu une mise à jour du guide en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.

La mise à jour sera faite sur la version du GPC disponible en cliquant sur le lien suivant : <http://www.inasante.tn/>

1.3.3 L'implémentation

L'INEAS prévoit de diffuser ce guide au niveau du ministère de la santé et des facultés de médecine et de pharmacie et d'établir des liens de collaboration avec les différents partenaires des services de santé.

Il est également prévu d'héberger le guide sur le site de l'INEAS pour s'assurer qu'il sera facilement accessible aux différents professionnels de la santé.

L'INEAS devra s'assurer de faire une place aux recommandations de ce guide lors des congrès ou de formations, portant sur les maladies cardiovasculaires, organisés à l'intention des professionnels de la santé, afin de favoriser leur diffusion et leur implémentation.

Une forme Pocket guideline est prévue pour les professionnels de la santé.

1.3.4 Le financement du guide

Le présent guide de pratique clinique a été financé totalement par l'INEAS (Fonds publics).

Tableau 1 : Niveaux d'évidence et classes des recommandations d'après le guide de l'ESC/ESH (2)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature		Classe des recommandations/ Terminologie	
A Preuve scientifique établie	<ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de forte puissance - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - analyse de décision fondée sur des études bien menées 	Classe I	Recommandé
		Preuve et/ou accord général sur le fait qu'un traitement ou une procédure donnée est bénéfique, utile, efficace.	
B Présomption scientifique	<ul style="list-style-type: none"> - essais comparatifs randomisés de faible puissance - études comparatives non randomisées bien menées - études de cohortes 	Classe II	
		Des preuves contradictoires et/ou une divergence d'opinion sur l'utilité/efficacité du traitement ou de la procédure donnée	
		Classe IIa	Doit être considéré
		Classe IIb	Peut être considéré
		L'utilité/efficacité est moins bien établie par les preuves/opinions.	
C Faible niveau de preuve scientifique	<ul style="list-style-type: none"> - études cas-témoins - études comparatives comportant des biais importants - études rétrospectives - séries de cas - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) 	Classe III	N'est pas recommandé
		Preuve ou accord général que le traitement ou la procédure donnée ne sont pas utiles/efficaces et, dans certains cas, peuvent être dangereux	

Occasionnellement, le groupe de travail estime qu'il y a un point pratique important sur lequel il souhaite insister, mais pour lequel il n'y a pas et il n'y aura probablement pas de données scientifiques. C'est typiquement un aspect considéré comme une bonne pratique clinique que probablement personne ne remettra en question. Il peut être considéré comme du bon sens clinique.

L'appréciation de la force des recommandations repose donc sur :

- le niveau de l'évidence scientifique ;
- l'avis des experts

2. Introduction et épidémiologie

2.1 Pourquoi un guide de pratique clinique de l'hypertension artérielle ?

L'hypertension artérielle (HTA) représente un problème majeur de santé publique et un facteur de risque cardiovasculaire (RCV) modifiable qui touche 1,13 milliard de personnes dans le monde.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considère l'HTA comme une cause majeure de décès prématuré, incriminée directement ou indirectement dans le décès d'au moins neuf millions de personnes chaque année dans le monde (3).

Un grand nombre d'essais cliniques a montré qu'un contrôle strict de la pression artérielle (PA) peut considérablement réduire le RCV (4,5) et les complications de l'HTA telles que les accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'infarctus du myocarde (IDM), la mort subite d'origine cardiaque, les maladies vasculaires périphériques et l'insuffisance rénale (6,7).

La Tunisie, pays émergent, est confrontée depuis quelques décennies à une transition démographique, socio-économique et épidémiologique (8). En effet, depuis quelques décennies, nous observons un vieillissement de la population (la population tunisienne est la plus vieille en Afrique avec un âge moyen de 32,1 ans (9) et avec une augmentation de la proportion des sujets âgés de 60 ans et plus de 5,1% de la population en 1956 à 11,7% en 2014 et prévu pour atteindre 19% en 2030. En parallèle il y eu une augmentation de l'espérance de vie à la naissance de 51,1 ans en 1966, à 74,2 ans en 2014 selon l'Institut National des Statistiques (INS) (10). Cette transition a été accompagnée par l'urbanisation croissante (la population urbanisée est passée de 25% à 67%, la population adulte alphabétisée de 15% à 81%) avec des profonds changements environnementaux et surtout comportementaux notamment la sédentarité, l'adoption de nouvelles habitudes alimentaires, le stress, les conditions de travail associées, qui ont tous entraîné une augmentation des principaux facteurs de risque des maladies non transmissibles notamment les maladies cardiovasculaires (MCV) (11–13).

En Tunisie, les maladies de l'appareil circulatoire représentent d'ailleurs la première cause de décès (25,8%) en 2017 (14).

L'étude TAHINA, enquête transversale, réalisée entre 2004 et 2005 sur une population de 8007 adultes de 35 à 74 ans, avait montré que la prévalence de l'HTA était de 30,6%. Seuls 38,8% des hypertendus étaient au courant de leur diagnostic et 84,8% de ceux-ci suivaient un traitement. Le contrôle de la PA n'était atteint que chez 24,1% des hypertendus traités (15,16).

L'enquête nationale THES, réalisée en Tunisie en 2016 auprès de 9212 individus âgés de 15 ans et plus a montré que la prévalence de l'HTA était de 28,7%, significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes (30,8% vs 26,5% ; $p < 10^{-3}$). Le taux d'hypertendus diagnostiqués était de 38,1%, parmi lesquels 82,4% étaient traités. L'étude THES a révélé que parmi les patients hypertendus connus et traités moins du tiers étaient équilibrés (29,5%), les femmes avaient un meilleur équilibre de l'HTA que les hommes (34,1% vs 21,6%) (10).

Selon cette même étude chez les sujets âgés de 15 ans et plus, la prévalence du diabète était de 15,5%, l'association HTA-diabète était de 8,9%, la dyslipidémie 40,9%, l'obésité 26,2%, le tabagisme 25,1% (48,3% chez les hommes et 2,6% chez les femmes) et l'activité physique insuffisante 57,7% (10).

La tendance pour tous ces chiffres est à la hausse au cours des 20 dernières années comparée aux études antérieures (17).

La consommation moyenne de sel chez le tunisien est estimée entre 10 et 12g/j (18). Elle est bien supérieure à la norme maximale recommandée par l'OMS (5g/j).

Selon le registre national d'hypertension « NATURE-HTN » élaboré par la Société Tunisienne de Cardiologie et Chirurgie Cardiovasculaire (STCCCV) et incluant 25826 patients hypertendus, l'âge moyen était de 65 ans, l'association HTA-diabète a été trouvée chez 39,5% des patients (ce registre est non encore publié). Le taux de contrôle de la pression artérielle (PA) était de 50,4%. Ce taux était de 41% chez les patients non affiliés à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) par rapport aux affiliés (50,2%) $p=0,05$.

Le nombre des patients hypertendus assurés à la CNAM dépasse actuellement les 500 000 et le taux d'évolution de ce nombre dépasse les 5% par an pour les dernières années.

L'HTA occupe actuellement le 1^{er} rang parmi les 24 pathologies prises en charge intégralement par la CNAM, et ce devant le diabète (2^{ème} rang), les coronaropathies (3^{ème} rang), les pathologies respiratoires chroniques (4^{ème} rang), et les pathologies néoplasiques (5^{ème} rang).

La moitié des hypertendus (51%) sont suivis pour d'autres affections prises en charge intégralement (APCI). Parmi les hypertendus, 38% sont diabétiques.

Les dépenses en rapport avec l'APCI 05 (prise en charge de l'HTA) représentent à elles seules 40% de l'ensemble des dépenses totales pour les 24 APCI. Les dépenses en rapport avec l'HTA et le diabète représentent 75% du total des dépenses des 24 APCI en dehors des médicaments spécifiques.

La répartition des patients assurés CNAM est presque équitable entre les 3 filières de soins (filière publique : 35%, filière remboursement : 33%, filière privée : 32%).

La concentration des demandes d'admission en APCI au niveau du grand Tunis et du Centre Est, représente 60% de la totalité des demandes (grand Tunis² : 32% et Centre Est³ : 27%).

Dans les régions ouest du pays, Nord, Centre et Sud ; les demandes ne représentent que 16% de la totalité des demandes d'admission en APCI 05.⁴

Ceci peut être lié à la répartition démographique des assurés sociaux avec une disparité géographique conséquence des déséquilibres régionaux et aussi à la disparité de l'accessibilité aux soins (reliée à la répartition des médecins en privé et des hôpitaux entre les régions est du pays).

Concernant l'âge, 99% des hypertendus sont âgés de plus de 40 ans avec plus de 53% entre 50 et 70 ans.

Les recommandations internationales de prise en charge de l'HTA constituent la base de nos pratiques cliniques quotidiennes. Cependant, certaines recommandations ne peuvent être extrapolées à notre pratique clinique locale. Ce guide va permettre d'uniformiser nos pratiques afin d'optimiser la prise en charge de cette pathologie qui implique plusieurs professionnels de santé.

Objectifs du guide : ce guide fournit des recommandations, basées sur des preuves actuelles, pour l'amélioration de la qualité de prise en charge des patients hypertendus selon le contexte tunisien.

² Grand Tunis: Ariana, Ben Arous, Mannouba, Tunis

³ Centre Est : Mahdia, Monastir, Sfax, Sousse

⁴ Source des données la caisse nationale d'assurance maladie

2.2 Les utilisateurs du guide

Ce guide intéressera tous les professionnels de la santé impliqués dans la prise en charge de l'HTA : les médecins généralistes, les médecins de famille, les cardiologues, les médecins internistes, les néphrologues, les endocrinologues, les gériatres, les infirmiers, les pharmaciens, les gynécologues, les nutritionnistes et autres acteurs de la santé.

Il s'adresse aussi aux décideurs, aux payeurs, aux patients et aux organismes bénévoles (associations et sociétés savantes).

3. Définition et Classification de l'hypertension artérielle

3.1 Définition de l'hypertension artérielle

Il est admis actuellement qu'il existe une corrélation étroite entre la PA et les évènements cardiovasculaires (ECV) et rénaux. Etablir un seuil précis distinguant le normotendu de l'hypertendu paraît difficile et arbitraire (15,19,20). Néanmoins, dans la pratique quotidienne, une valeur seuil définissant l'HTA est utilisée afin de simplifier le diagnostic et les décisions relatives aux traitements. La corrélation positive entre la PA et le RCV a été observée à partir d'un niveau bas de PA (c'est-à-dire une PA systolique (PAS) >115 mmHg). Toutefois, le seuil de la PA définissant l'état pathologique est celui où les avantages du traitement (pharmacologique ou autre) dépassent les risques qui en découlent comme le montrent les essais cliniques (21). Une revue des essais récents, ne permet pas de changer les seuils déjà retenus dans les recommandations ESH / ESC de 2013.

L'HTA est définie par une valeur de pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg et/ou une valeur de pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg. Ce seuil a été défini en se basant sur les conclusions de plusieurs études contrôlées randomisées ayant prouvé le bénéfice de traiter ces patients à partir de ce seuil de PA.

3.2 Classification de l'hypertension artérielle

Cette classification de l'HTA concerne les patients âgés de plus de 18 ans y compris les sujets âgés (65 à 79 ans) et très âgés ≥ 80 ans (22).

La PA mesurée en consultation est classée comme optimale, normale, normale haute, ou comme HTA de grades 1, 2, 3 (Tableau 2).

Tableau 2 : Classification et grades de l'HTA

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

La catégorie de la PA est définie en fonction de la mesure la plus élevée, qu'elle soit systolique ou diastolique.

L'hypertension systolique isolée est classée 1, 2 ou 3 selon les valeurs de la PAS dans les plages indiquées.

La même classification est utilisée pour tous les âges à partir de 18 ans.

PAS: Pression artérielle systolique; PAD: Pression artérielle diastolique; HTA: Hypertension artérielle

Recommandation 1 : Classification de l'HTA	Classe	Niveau d'évidence
Il est recommandé de classer la pression artérielle en : pression artérielle optimale, normale, normale haute ou hypertension de grade 1, 2 ou 3 selon le niveau de pression artérielle mesurée au cabinet.	I	C

3.3 Hypertension artérielle blouse blanche et hypertension masquée

L'hypertension blouse blanche fait référence à une HTA non traitée avec une PA élevée quand elle est mesurée par le médecin au cabinet mais qui est normale par automesure et/ou MAPA (23).

A l'inverse, l'hypertension masquée fait référence aux patients non traités, chez qui la PA est normale au cabinet, mais qui est élevée lorsqu'elle est mesurée par automesure ou MAPA (24).

Le terme « vraie pression artérielle normale » est utilisé lorsque les chiffres de PA au cabinet et en dehors du cabinet sont normaux.

Le terme « l'hypertension persistante » est utilisé lorsque les deux sont anormaux.

Bien que les termes hypertension blouse blanche et hypertension masquée soient initialement définis en cas d'HTA non traitée, actuellement ils sont utilisés pour décrire les écarts entre la PA mesurée au cabinet et celle en dehors du cabinet même en cas d'HTA traitée. Les termes utilisés dans ces cas sont : hypertension non contrôlée masquée et hypertension non contrôlée effet blouse blanche (25).

3.3.1 Hypertension blouse blanche

Bien que la prévalence varie selon les études, l'hypertension blouse blanche peut représenter jusqu'à 30 à 40% des personnes (> 50% chez les plus âgés). Elle est plus fréquente avec l'âge, chez les femmes et chez les non-fumeurs. Sa prévalence est plus faible chez les patients avec atteinte des organes cibles (AOC), en cas de mesures répétées au cabinet, ou en cas de mesure non assistée. Un effet significatif de la blouse blanche peut être observé à tous les degrés d'hypertension (y compris l'hypertension résistante), mais la prévalence de l'hypertension de la blouse blanche est la plus élevée dans l'hypertension de grade 1.

Un effet blouse blanche doit être suspecté en cas de :

- sujet émotif, anxieux, craignant le milieu médical,
- écart important des mesures réalisées par différents médecins,
- normalisation de la PA lors de la prise de plusieurs mesures successives,
- HTA grade 1 résistante aux divers traitements proposés.

L'atteinte des organes cibles est moins répandue dans l'hypertension blouse blanche que dans l'hypertension persistante, et des études récentes ont montré que le RCV associé à l'hypertension de la blouse blanche est également plus faible que celui de l'hypertension persistante (26–28). Inversement, par rapport aux vrais normotendus, les patients ayant une HTA blouse blanche ont une activité adrénérurgique accrue (29), une prévalence plus élevée des facteurs de risque métabolique et des atteintes cardiaques et vasculaires asymptomatiques plus fréquentes. A long terme ils sont à risque plus important de développer un diabète, une HTA persistante et une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) (30).

De plus, bien que les valeurs de PA hors du cabinet soient, par définition, normales dans l'hypertension blouse blanche, elles ont tendance à être plus élevées que celles des vraies personnes normotendues, ce qui peut expliquer le risque accru à long terme de complications CV rapporté dans l'hypertension blouse blanche par des études récentes après ajustement pour les facteurs de risque démographiques et métaboliques (26,28,31,32).

L'HTA blouse blanche présente également un risque CV plus élevé dans l'hypertension systolique isolée et les patients plus âgés (27,33). Le diagnostic doit être confirmé par des mesures répétées de la PA au cabinet et en dehors du cabinet médical, et doit inclure une évaluation approfondie des facteurs de risque et de l'AOC. La MAPA et l'automesure sont recommandées pour confirmer l'hypertension blouse blanche (30). Il est impératif de suivre régulièrement les sujets présentant une hypertension blouse blanche, car ils sont enclins à développer une hypertension persistante et présentent un risque CV accru à long terme.

3.3.2 L'hypertension artérielle masquée

L'HTA masquée a une prévalence de 9-17% dans la population générale (34,35), cette prévalence est plus élevée chez les diabétiques de type 2 (18-47%) (36). En Tunisie, cette prévalence serait plus élevée estimée à 64% dans une seule étude monocentrique (37).

Le vrai défi avec cette entité d'HTA est son diagnostic positif, vu que classiquement le diagnostic se fait sur les chiffres tensionnels élevés pris au cabinet médical, qui sont dans cette situation normaux, mais il faut la suspecter devant une atteinte asymptomatique des organes cibles sur un terrain métabolique avec des chiffres au cabinet correspondant à une PA normale haute.

L'HTA masquée est plus fréquente en cas d'HTA familiale, chez les jeunes, les hommes, les fumeurs, les obèses, les insuffisants rénaux, les patients qui exercent une activité physique de haut niveau et en cas d'anxiété ou de profession stressante (38).

L'hypertension masquée est associée aux perturbations du bilan lipidique et glucidique (39). Elle a un mauvais pronostic cardiovasculaire comparable à celui de l'HTA non contrôlée et est associée à une fréquence plus grande d'AOC par rapport à une PA normale, et proche ou supérieure à celui d'une hypertension persistante (27,40-42).

Le pronostic cardiovasculaire est encore plus réservé chez les diabétiques avec plus de complications cardiovasculaires et rénales en particulier lorsque l'HTA est nocturne (41,43).

4. Méthodes de mesure de la pression artérielle

4.1 Mesure conventionnelle de la pression artérielle au cabinet

Ces recommandations ont été élaborées par la société française d'hypertension artérielle (SFHTA) et adoptées par le panel d'experts formant le groupe de travail et groupe de lecture (44).

Recommandations 2 : Les méthodes de mesure de la pression artérielle	Classe	Niveau d'évidence
Il est recommandé de mesurer la PA à l'aide d'un tensiomètre électronique pour le diagnostic et le suivi de l'HTA au cabinet médical et en ambulatoire.	I	B
En cas de non-disponibilité ou de doute sur la fiabilité de la mesure électronique (arythmie, prééclampsie), la mesure auscultatoire est recommandée.	I	B
Il est recommandé d'exprimer les valeurs de la pression artérielle en mmHg.	I	A
Il est recommandé d'utiliser les tensiomètres ayant obtenu le marquage CE et validés.	I	B
Il est recommandé d'utiliser des tensiomètres avec brassard huméral, les tensiomètres au poignet exposant à plus d'erreurs d'utilisation.	I	B
Il est recommandé d'utiliser des tensiomètres dont le brassard est adapté à la circonférence du bras. Les professionnels de santé doivent disposer de brassards adaptés à toutes les circonférences de bras (au moins 3 brassards).	I	B

CE: Conformité Européenne

L'utilisation des appareils électroniques est devenue fréquente en pratique quotidienne. La référence reste encore de nos jours l'appareil sphygmomanomètre à mercure (45) qui est utile pour la calibration des autres appareils plus qu'une utilisation en ville en raison du risque environnemental nocif du mercure.

Les appareils anaéroïdes doivent être calibrés régulièrement tous les six mois et sont donc de plus en plus délaissés.

Les appareils oscillométriques électroniques sont nombreux et utilisent des algorithmes différents selon le constructeur, malheureusement ces algorithmes restent souvent secrets et non dévoilés par ces constructeurs. Ils sont donc difficiles à comparer entre eux et une validation est nécessaire par un organisme référent.

Les appareils électroniques recommandés sont ceux qui mesurent la PA au niveau brachial. Le brassard doit être de taille adaptée au tour de bras. Chez les patients obèses, lorsqu'on ne dispose pas d'un brassard de taille ou de forme adéquate (Tour de bras > 42 cm ou forme conique), un appareil oscillométrique de poignet est plus fiable pour mesurer la PA. Le poignet doit être positionné à hauteur du cœur.

Ces appareils électroniques n'ont pas été validés dans certaines populations :

- Chez les patients atteints de fibrillation atriale (FA), ces appareils enregistrent la forme d'onde de PA individuelle la plus élevée plutôt que la moyenne de plusieurs cycles cardiaques ce qui conduit à une surestimation de la PA.

- Chez les femmes enceintes certains appareils oscillométriques ont été adaptés et validés (61% des appareils disponibles) (46).

Les nouvelles méthodes de mesure de la PA par infrarouge, par Smartphone ou par montre connectée ne sont pas encore validées (45).

Les sphygmomanomètres auscultatoires ou oscillométriques semi-automatiques ou automatiques sont les méthodes préférées pour la mesure de la PA au cabinet médical. Ces dispositifs doivent être validés selon des conditions et des protocoles standardisés (47). La PA doit être initialement mesurée aux deux bras, en utilisant un brassard adapté à la circonférence du bras. Une différence > 15 mmHg de la PAS entre les deux bras est associée à un RCV élevé (48), probablement dû à une maladie vasculaire athéromateuse. En cas de différence de PA entre les deux bras, établie par la mesure simultanée, le bras avec la PA la plus élevée doit être utilisé pour toutes les mesures ultérieures.

Chez les personnes âgées, les diabétiques ou les personnes susceptibles de présenter une hypotension orthostatique, la PA doit être mesurée aussi après 1 à 3 minutes en position debout. L'hypotension orthostatique est définie comme une réduction de la PAS d'au moins 20 mmHg ou de la PAD d'au moins 10 mmHg au bout de 3 minutes en position debout. Elle est associée à un risque élevé de mortalité et d'événements cardiovasculaires (49). Le rythme cardiaque de repos doit être également noté au moment des mesures de la PA étant donné qu'il constitue un facteur prédictif indépendant de morbi-mortalité cardiovasculaire (50), bien qu'il ne soit inclus dans aucun algorithme de risque cardiovasculaire.

Le *Tableau 3* résume la procédure recommandée pour la mesure de la PA de routine au cabinet. A noter que la mesure de la PA au cabinet est souvent effectuée de manière inadéquate aux conditions standardisées recommandées pour une mesure valide ce qui peut conduire à une classification inexacte, une surestimation de la PA et à un traitement inutile.

4.2 Mesure non assistée de la pression artérielle au cabinet

Des mesures automatisées et multiples de la PA au cabinet médical améliorent la reproductibilité de la mesure de la PA, et si le patient est assis seul et non observé, "l'effet blouse blanche" peut être réduit d'une façon considérable (51) ou même éliminé (52).

En plus, les valeurs de la PA sont plus basses que celles obtenues par la mesure conventionnelle de la PA au cabinet et sont similaires, voire inférieures, à celles fournies par la MAPA ou l'automesure de la PA à domicile (53).

Dans l'étude SPRINT (54), l'intérêt de la mesure de la PA non assistée par un professionnel de la santé au cabinet a suscité des controverses concernant la corrélation entre les chiffres de PA obtenus par cette méthode et ceux de la mesure conventionnelle qui ont été la base de toutes les données épidémiologiques et des essais cliniques antérieurs. Les preuves disponibles montrent que les mesures conventionnelles de la PAS au cabinet sont plus élevées au moins de 5-15 mmHg que les mesures non assistées de la PA au cabinet (55). Néanmoins, il existe des preuves faibles de la valeur pronostique des mesures non assistées de la PA au cabinet par rapport aux mesures conventionnelles (56).

Tableau 3 : Mesure de la pression artérielle au cabinet

Les patients doivent être assis confortablement dans un endroit calme pendant 5 minutes avant de commencer les mesures de la PA.

Trois mesures de la PA devraient être prises à 1–2 min d'intervalle, avec des mesures supplémentaires si les deux premières diffèrent de plus de 10 mmHg. La PA enregistrée est la moyenne des deux derniers chiffres tensionnels.

Des mesures supplémentaires devraient être effectuées chez les patients ayant des valeurs de PA variables en raison d'une arythmie, notamment en cas de FA.

Utiliser un brassard standard (12–13 cm de large et 35 cm de long) pour la plupart des patients, un brassard plus grand (pour les bras dont circonférence > 32 cm) et un plus petit pour les patients de petite corpulence.

Le brassard doit être positionné au niveau du cœur avec le dos dressé et le bras surélevé pour éviter la contraction musculaire et les augmentations isométriques de la PA dépendant de l'exercice.

Lorsqu'on utilise des méthodes auscultatoires afin d'identifier la PAS et la PAD, l'apparition des bruits de Korotkoff correspond à la pression systolique et leurs disparitions à la pression diastolique.

Mesurer la PA aux deux bras lors de la première consultation pour détecter une éventuelle asymétrie. Utiliser le bras ayant la PA la plus élevée comme référence.

Mesurer la PA 1 min et 3 min après le passage à la position debout pour tous les patients lors de la première consultation pour exclure l'hypotension orthostatique. Les mesures de la PA en position debout doivent également être prises en compte chez les personnes âgées, diabétiques ou susceptibles de présenter une hypotension orthostatique.

Mesurer la fréquence cardiaque et utiliser la palpation du pouls pour exclure une arythmie.

FA : fibrillation atriale ; PA : pression artérielle ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique.

4.3 La mesure de la pression artérielle en dehors du cabinet

La mesure de la PA en dehors du cabinet fait référence à l'utilisation de l'automesure de la PA ou de la MAPA. Elle fournit un nombre de mesures de PA supérieur à celui donné par la mesure classique au cabinet à condition qu'ils soient plus reproductibles. Des études récentes et des guides de pratique clinique fournissent des détails complets sur la MAPA (38) et sur l'automesure (57) et sont brièvement résumés ci-dessous.

4.3.1 L'automesure la pression artérielle à domicile

L'automesure de la PA à domicile est la moyenne de toutes les mesures effectuées avec un moniteur de PA semi-automatique et validé, pendant au moins 3 jours et parfois à prolonger jusqu'à 7 jours consécutifs (PA anormalement haute le premier jour, variabilité importante des PA) avant chaque visite médicale, avec des mesures le matin et le soir, prises dans une pièce calme après 5 minutes de repos, le patient assis confortablement, le dos dressé et le bras surélevé.

Deux à trois mesures doivent être recueillies à chaque prise, effectuées à une ou deux minutes d'intervalle.

Par rapport à la PA mesurée au cabinet, les valeurs de la PA à domicile sont généralement plus basses et le seuil de diagnostic de l'HTA est $\geq 135 / 85$ mmHg (équivalent à la PA au cabinet $\geq 140 / 90$ mmHg) (*Tableau*) si l'on considère la moyenne de 3 à 6 jours de PA à domicile.

Comparée à la PA mesurée au cabinet, l'automesure fournit des données sur la PA plus reproductibles et étroitement liées à l'AOC notamment l'HVG.

Des méta-analyses récentes ont montré que l'automesure prédit la morbi-mortalité cardiovasculaire mieux que la mesure de la PA au cabinet (58). L'automesure pourrait également avoir un effet bénéfique sur l'observance thérapeutique et sur le contrôle de la PA (59,60).

La télésurveillance et les applications par smartphone peuvent offrir des avantages supplémentaires (61,62), comme moyen pratique de stocker et d'analyser les données de PA dans un journal numérique et de les transmettre. Nous ne recommandons pas l'utilisation de ces applications actuellement.

4.3.2 La mesure ambulatoire de la pression artérielle

La MAPA fournit la moyenne des pressions artérielles sur une période de 24 h. L'appareil est programmé pour enregistrer la PA à intervalle de 15 à 30 minutes, et les valeurs moyennes de PA sont notées pendant le jour, la nuit et les 24 h.

Pour que la MAPA soit valide, au moins 70% de mesures doivent être disponibles à l'enregistrement.

Les valeurs de la MAPA sont, en moyenne, inférieures aux valeurs de la PA au cabinet et le seuil diagnostique de l'HTA est $\geq 130 / 80$ mmHg sur 24 h, $\geq 135 / 85$ mmHg pour la moyenne diurne et $\geq 120 / 70$ pour la moyenne nocturne (tous équivalents à une pression artérielle au cabinet $\geq 140 / 90$ mmHg) (*Tableau*).

La MAPA prédit mieux l'AOC que la mesure conventionnelle au cabinet. De plus, la MAPA est associée à la survenue d'événements fatals ou non fatals, tels que les événements coronariens et l'AVC.

Physiologiquement, la PA diminue pendant le sommeil. Un patient est défini comme dipper si la moyenne des PA nocturnes diminue de 10 à 20% par rapport à la valeur moyenne des PA diurnes. Cependant, le statut dipper est souvent très variable d'un jour à l'autre et donc peu reproductible.

Les situations expliquant les non dippers de la PA sont : le syndrome d'apnée du sommeil, l'obésité, le régime hypersalé chez les sujets sensibles au sel, la dysautonomie fonctionnelle, l'insuffisance rénale chronique (IRC), la neuropathie diabétique et l'âge avancé.

Le ratio nuit / jour (la moyenne PA nuit/ la moyenne PA jour) prédit de façon significative la survenue d'événements cardiovasculaires. Les patients atteints d'une diminution de la baisse nocturne de la PA (c'est-à-dire $< 10\%$ de la PA moyenne de jour ou un ratio nuit / jour $> 0,9$) ont un RCV accru (38). Chez ceux qui ont une PA plus élevée la nuit, ce risque est également augmenté (63).

Paradoxalement, il existe des preuves d'un risque accru chez les patients extrêmement dippers (dipping $> 20\%$ de la PA moyenne du jour) (64), bien que la faible prévalence et la reproductibilité de ce phénomène rend l'interprétation des données difficile.

Un certain nombre d'indices supplémentaires dérivés des enregistrements de MAPA ont une certaine valeur pronostique moins bien établie, y compris la variabilité de la PA de 24 h (déviations standard par rapport aux moyennes des PA mesurées $> 12-15$ mmHg) (65), le pic tensionnel matinal (66), et l'indice de

rigidité (pression pulsée) (67). Cependant, ces indices doivent être considérés comme des outils de recherche.

Tableau 4 : Définitions de l'HTA en fonction des niveaux de pression artérielle au cabinet, en ambulatoire et à domicile.

	PAS		PAD
PA au cabinet	≥140	et/ ou	≥90
MAPA			
Diurne	≥135	et/ ou	≥85
Nocturne	≥120		≥70
PA moyenne /24	≥130		≥80
Automesure	≥135	et/ ou	≥85

PA : Pression artérielle, MAPA : Mesure ambulatoire de la pression artérielle, PAS : Pression artérielle systolique, PAD : Pression artérielle diastolique

4.3.3 Avantages et inconvénients de la MAPA et de l'automesure de la pression artérielle
L'avantage majeur de la MAPA et de l'automesure de la PA est de permettre le diagnostic d'une HTA blouse blanche et d'une HTA masquée (*section 3.3*). Les avantages et les inconvénients relatifs de l'automesure et de la MAPA sont présentés dans le *Tableau* L'avantage particulièrement important de l'automesure est un coût moins cher que la MAPA et donc une plus grande disponibilité.

Un autre avantage de l'automesure est la possibilité de fournir plusieurs mesures sur plusieurs jours ou même sur des périodes plus longues, ce qui est cliniquement intéressant. En effet, la variabilité de la PA de jour en jour peut avoir une valeur pronostique indépendante (68).

Contrairement à la MAPA, les appareils classiques d'automesure ne fournissent pas des mesures de la PA pendant les activités quotidiennes de routine et pendant le sommeil. Toutefois des progrès techniques récents permettent la mesure de la PA pendant le sommeil par automesure.

Par ailleurs, la fiabilité des automesures en cas de troubles cognitifs ou d'un comportement obsessionnel n'est pas certaine. Ces circonstances peuvent indiquer une MAPA si des mesures de la PA en dehors du cabinet sont nécessaires. Généralement, les deux méthodes doivent être considérées comme étant complémentaires plutôt qu'alternatives.

Malgré les progrès établis dans les méthodes de mesure de la PA en dehors du cabinet au cours des cinq dernières décennies, certaines questions restent posées. La plus importante est de savoir si la prise en charge thérapeutique basée sur l'automesure de la PA ou la MAPA entraînerait une plus grande réduction de la morbi-mortalité qu'un traitement basé sur une mesure conventionnelle au cabinet.

Tableau 5 : Avantages et inconvénients de la MAPA et de l'automesure de la pression artérielle

MAPA	Automesure de la PA
<p>Avantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identifier une HTA blouse blanche et une HTA masquée • Preuves pronostiques solides • Mesures nocturnes • Mesures en activité quotidienne • Plusieurs données à la fois, notamment la variabilité de la PA à court terme 	<p>Avantages</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identifier une HTA blouse blanche et une HTA masquée • Coût et disponibilité • Mesure à domicile, non assistée • Implication du patient • Mesures répétées, usage au long cours et évaluation de la variabilité de la PA
<p>Inconvénients</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coût et disponibilité • Peut-être inconfortable 	<p>Inconvénients</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mesure ponctuelle de la PA • Erreur de mesure possible • Pas de mesure nocturne • Coût et disponibilité

4.4 La pression artérielle à l'effort

Il est connu que la PA augmente au cours de l'effort dynamique ou statique. Cette augmentation est plus importante pour la PAS que la PAD (69), bien que la mesure non invasive soit uniquement fiable pour la PAS. Actuellement il n'y a pas de définition consensuelle de la PA normale à l'effort. Son augmentation dépend de la PA de repos, de l'âge, des résistances artérielles et de la présence d'une obésité androïde. La PA à l'effort serait plus élevée chez les femmes et les personnes sédentaires. Certaines études ont établi que l'augmentation excessive de la PA à l'effort prédisposerait à l'installation d'une HTA indépendamment de la PA au repos (70).

En l'absence de méthode de mesure et de définition standardisées de la PA à l'effort, il n'est pas recommandé de considérer la mesure de la PA à l'effort comme une méthode de mesure de routine.

4.5 La pression centrale aortique

Plusieurs techniques se basant sur des algorithmes spécifiques permettent de déduire la PA aortique ou centrale à partir de la mesure de la PA périphérique (71,72). Des études et des méta-analyses avaient démontré que chez les hypertendus, la PA centrale est un facteur prédictif de survenue d'événements cardio-vasculaires (73). Elles avaient également mis en évidence une différence de l'effet du traitement antihypertenseur sur la PA centrale par rapport à la PA périphérique (73). La différence de l'impact pronostique de la PA centrale comparativement à celui de la PA périphérique n'est pas encore connue (74).

5. Dépistage, diagnostic et évaluation du risque de l'hypertension artérielle

5.1 Dépistage de l'hypertension artérielle

L'HTA est une maladie silencieuse, asymptomatique, souvent détectée précocement lors des programmes de dépistage ou par une mesure systématique de la PA au cabinet. En effet, plus de 50% des personnes dépistées ignoraient qu'elles souffraient d'HTA lors des programmes structurés de dépistage de la population (75,76). Cette prévalence élevée d'HTA méconnue est objectivée quel que soit le niveau socio-économique des pays étudiés à travers le monde.

Ainsi, des programmes de dépistage de l'HTA devraient être proposés. Tous les adultes (18 ans ou plus) devraient bénéficier d'une mesure documentée de la PA à la consultation et en être informés (75,76).

Une nouvelle mesure de la PA est recommandée :

- au moins tous les 5 ans si la PA est optimale,
- au moins tous les 3 ans si la PA est normale,
- au moins une fois par an, si la PA est normale haute.

5.2 Confirmation du diagnostic de l'hypertension artérielle

Le diagnostic d'hypertension ne doit pas se baser sur un seul ensemble de mesures de PA lors d'une seule consultation, à moins que la PA soit considérablement augmentée (par exemple, hypertension de grade 3) et/ ou qu'il y ait une preuve évidente d'AOC (par exemple rétinopathie hypertensive avec exsudats et hémorragies, HVG ou lésions vasculaires ou rénales).

Pour les autres patients, des mesures répétées de la PA au cabinet sont nécessaires pour confirmer une élévation persistante de la PA et pour classer l'HTA.

Le nombre de visites et l'intervalle de temps entre les visites varient en fonction de la gravité de l'HTA. Une HTA grade 2 ou plus nécessite des visites plus rapprochées (quelques jours ou semaines), selon l'existence d'une AOC ou de signes de MCV.

Inversement, chez les patients ayant une HTA grade 1, l'intervalle de temps entre les visites peut s'étendre à trois mois, en particulier lorsque le patient est à faible RCV et qu'il n'y a pas d'AOC.

Pendant cette période d'évaluation de la PA, une évaluation du RCV et des tests de dépistage de routine sont généralement effectués (voir la section 5.4).

Comme stratégie alternative aux mesures répétées de la PA au cabinet pour la confirmation du diagnostic de l'HTA, l'auto mesure à domicile ou la MAPA peuvent être considérées, à condition que ces mesures soient réalisables d'un point de vue logistique et économique (Figure 1) (77).

L'automesure à domicile et notamment la MAPA peuvent fournir des informations cliniques complémentaires importantes, comme la détection de l'HTA blouse blanche ou l'HTA masquée (voir section 3.3).

Les indications cliniques pour les mesures de la PA en dehors du cabinet sont résumées dans le *Tableau 6* (60,78,79).

Tableau 6 : Indication de l'automesure ou de la mesure ambulatoire de la pression artérielle

<p>Situations dans lesquelles l'HTA blouse blanche est plus courante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HTA de grade 1 sur la mesure de la PA au cabinet. - Élévation marquée de la PA au cabinet sans AOC.
<p>Situations dans lesquelles l'HTA masquée est plus courante :</p> <ul style="list-style-type: none"> - PA normale haute. - Personnes ayant une AOC ou présentant un RCV total élevé avec une PA normale au cabinet.
<p>Hypotension posturale et postprandiale chez les patients traités ou non.</p>
<p>Évaluation d'une HTA résistante.</p> <p>Évaluation du contrôle de la PA, en particulier chez les patients traités à haut risque.</p> <p>Réponse exagérée de la PA à l'exercice.</p>
<p>Variabilité considérable de la PA au cabinet.</p>
<p>Symptômes compatibles avec une hypotension pendant le traitement.</p>
<p>Indications spécifiques pour la MAPA plutôt que l'auto mesure à domicile :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Évaluation du profil nocturne de la PA.

PA : Pression artérielle, AOC : Atteinte des organes cibles, MAPA : Mesure ambulatoire de la pression artérielle, RCV : Risque cardiovasculaire

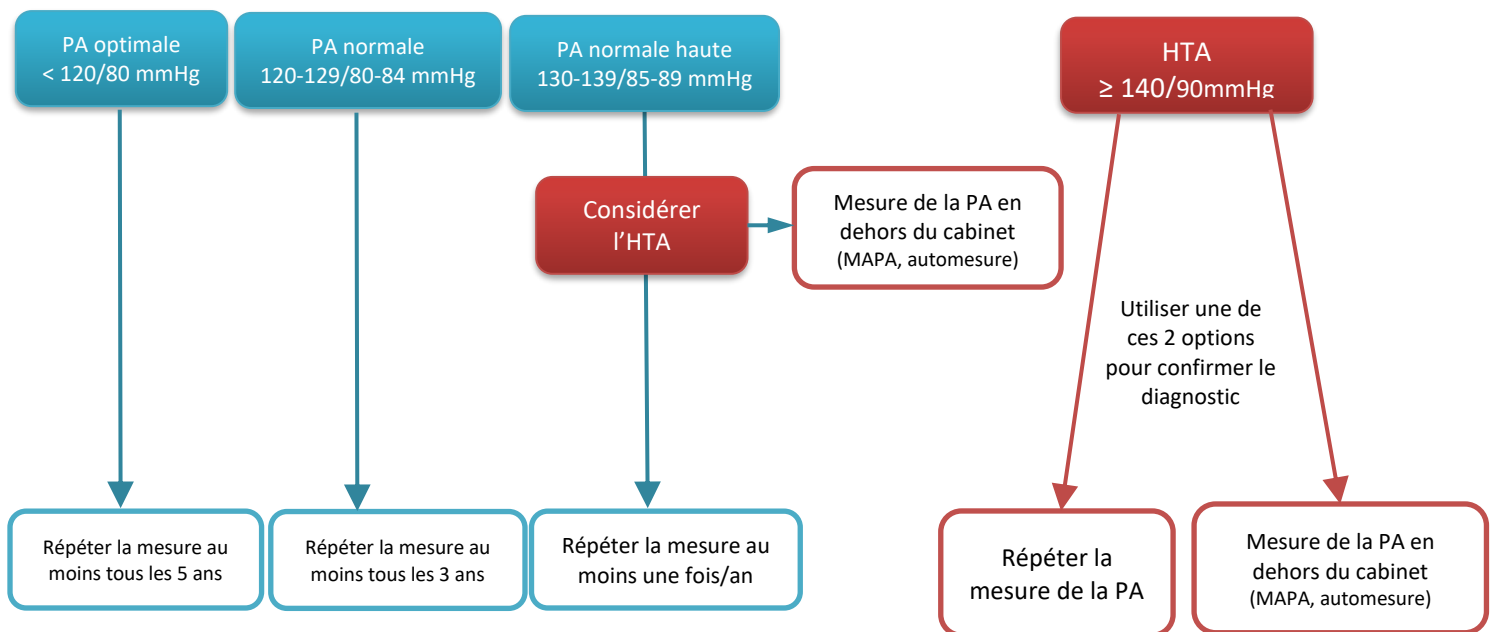


Figure 1. Dépistage et diagnostic de l'hypertension

5.3 Evaluation du risque cardiovasculaire global chez l'hypertendu

L'HTA est rarement isolée, elle s'associe souvent à d'autres facteurs de risque CV tels que la dyslipidémie et l'intolérance au glucose (80,81).

Le cumul de plusieurs facteurs de risque métaboliques a un effet multiplicateur sur le RCV global (c'est-à-dire la probabilité de développer un événement CV sur une période définie) (82). Par conséquent, la détermination du RCV global est une étape importante du processus de stratification des risques pour les patients hypertendus.

De nombreux systèmes d'évaluation du RCV en prévention primaire sont disponibles dont la plupart se projettent sur 10 ans. Chacun des scores a des avantages et des limites, le score européen SCORE se limite à la seule mortalité CV et n'intègre pas le risque global. Les autres échelles (Framingham, QRisk...) ne sont pas validées dans la population tunisienne.

L'approche de prévention des MCV basée sur le risque exige l'identification du niveau de risque d'avoir un évènement cardiovasculaire, fatal et non-fatal, dans les 10 ans. Ceci est réalisé au moyen d'équations de prévision du risque, souvent présentées sous forme de tableaux des risques.

L'outil de stratification de risque qui a été retenu pour le contexte tunisien suite à un consensus d'experts est le GLOBORISK (83) (*Figure 2*) pour les raisons suivantes :

- A ce jour, il est le premier système d'estimation du RCV, fatal et non fatal, sur dix ans, chez les personnes asymptomatiques, qui propose des chartes contextualisées pour 182 pays en utilisant les données sur les prévalences des facteurs de risque et les taux de MCV propres à chaque pays.
- Il a inclus le diabète comme facteur de risque lors du développement de la charte, ce qui inciterait davantage le dépistage du diabète, qui demeure largement non diagnostiqué dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

Pour la Tunisie, le groupe de travail a défini les niveaux de risque faible <10%, intermédiaire [10-20%], élevé [20-30%] et très élevé $\geq 30\%$ de survenue d'évènement CV fatal ou non fatal au cours des 10 prochaines années chez les individus asymptomatiques sans MCV ni AOC.(84)

L'âge est utilisé comme une mesure du temps d'exposition au risque plutôt qu'un facteur de RCV. Les facteurs de RCV pris en compte sont : le genre, le tabagisme, le diabète, la PAS et le taux de cholestérol total. Le calcul du risque se limite aux personnes âgées de 40 à 74 ans.

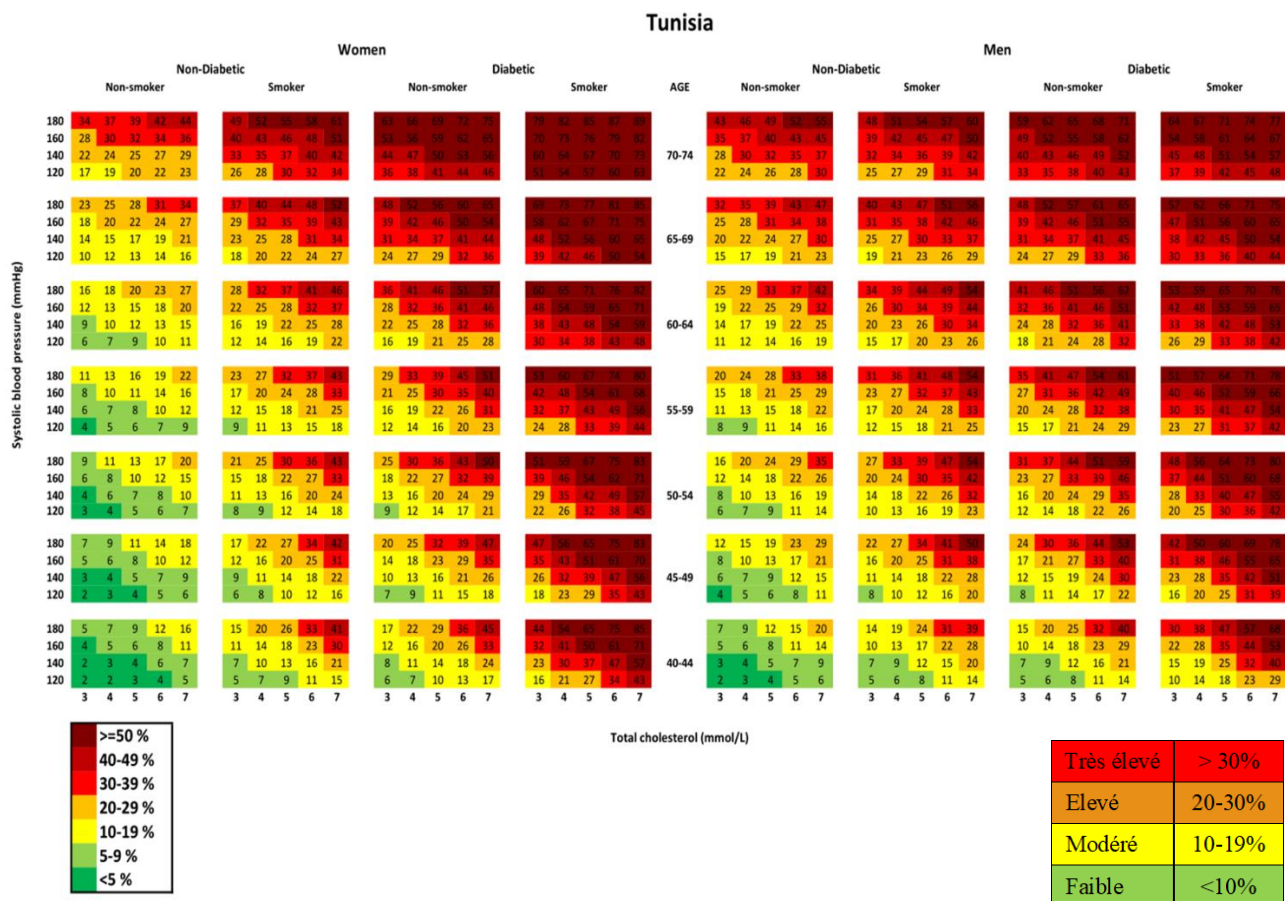


Figure 2. Charte de risque spécifique à la Tunisie selon GLOBORISK (83)

Les autres facteurs influençant le RCV chez les patients hypertendus sont présentés dans le *Tableau 7*.

Un consensus du groupe de travail a permis de définir quatre niveaux de RCV :

- faible : < 10%
- modéré : 10% < RCV < 20%
- élevé : 20% < RCV < 30% ou l'une des conditions énumérées dans le *Tableau 8*
- très élevé : ≥ 30%, ou l'une des conditions énumérées dans le *Tableau 8*.

Les patients hypertendus avec MCV avérée, y compris la maladie athéromateuse asymptomatique documentée par l'imagerie, le niveau de pression artérielle (HTA grade 3), une hypercholestérolémie familiale, ou une maladie rénale chronique (IRC stade 3 à 5) sont d'emblée considérés à RCV élevé ou très élevés.

La protéinurie et la réduction de la clairance à la créatinine sont des facteurs de risque indépendants *Tableau 7* et par conséquent ne nécessitent pas l'estimation formelle du RCV par GLOBORISK.

L'estimation du RCV global doit être complétée par une évaluation de l'AOC qui peut également augmenter le RCV à un niveau plus élevé, même chez le patient asymptomatique (section 4.2, *Tableau 3*)

Il existe également d'importants modificateurs généraux du RCV parfois spécifiques au patient hypertendu. Les modificateurs sont particulièrement importants à considérer pour les patients à risque modéré chez lesquels un modificateur de risque convertit le risque modéré en risque élevé et pourrait influencer les décisions de traitement (85).

Tableau 7 : Facteurs influençant le risque cardiovasculaire chez les patients hypertendus

Facteurs modificateurs de risque augmentant le risque cardiovasculaire estimé par le GLOBORISK
Le bas niveau social
Acide urique
Ménopause précoce
Fréquence cardiaque > 80 bpm
Surpoids ou obésité (évaluée par le BMI) et l'obésité androïde (évaluée par le tour de taille)
Sédentarité
Le stress psychosocial, y compris le surmenage et l'épuisement
Antécédents familiaux cardiovasculaires précoces (âge <55 ans pour l'homme et <60 ans pour la femme)
Pathologies inflammatoires et auto-immunes
Désordre psychiatrique majeur
Traitement des infections liées au VIH
Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
Atteintes des organes cibles infra cliniques
Rigidité artérielle : <ul style="list-style-type: none"> - Pression pulsée (chez les sujets âgés) ≥ 60 mmHg - La vitesse de l'onde de pouls carotide-fémorale >10 m/s
HVG électrique (indice de Sokolow–Lyon > 35 mm ou Cornell (R aVL+SV3) >28 mm chez l'homme et > 20 mm chez la femme ou R en aVL ≥ 11 mm...)
HVG échographique [MVG indexée à la surface corporelle (SC) >115 g/m ² (homme) et >95 g/m ² (femme)]
Micro-albuminurie (30–300 mg/24h), ou élévation du rapport albumine–créatinine (30–300 mg/g ; 3,4–34 mg/mmol) (sur des urines collectées le matin)*
Indice bras-cheville $< 0,9$
Rétinopathie avancée : hémorragie ou exsudats, œdème papillaire

MVG : Masse ventriculaire gauche, HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche

* La protéinurie et la réduction de la clairance de la créatinine sont des facteurs de risque indépendants.

Tableau 8 : Classification des niveaux de risque cardiovasculaire chez l’hypertendu

Risque très élevé	<ul style="list-style-type: none"> ● MCV documentée, clinique ou par imagerie <ul style="list-style-type: none"> *Clinique : inclut l'infarctus aigu du myocarde, le syndrome coronarien aigu, l'angor stable, la revascularisation coronarienne ou autre atteinte artérielle, l'accident vasculaire cérébral, l'accident ischémique transitoire, la fibrillation atriale, l'anévrisme aortique et l'atteinte vasculaire périphérique, l'insuffisance cardiaque y compris à FE préservée. *Par imagerie : sténose > 50% d'au moins une artère principale à la coronarographie ou au coroscaner, ou à l'échographie carotidienne ou fémorale. ● Diabète avec atteinte des organes cibles, ou associé à un autre FDR majeur*, ou un DT1 très ancien (>20 ans). ● IRC sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²). ● GLOBORISK ≥30%
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> ● Facteur de risque unique nettement élevé, en particulier CT>8 mmol/L (>310 mg/dL), C-LDL>4,9 mmol/L (>190 mg/dL) ou PA ≥180/110 mmHg. ● Patients atteints de diabète sans lésion des organes cibles. ● Atteinte des organes cibles de l'HTA (HVG, micro-albuminurie, ...) ● IRC modérée (DFGe 30-59 mL/min/1,73 m²). ● GLOBORISK ≥20 et < 30%
Risque modéré	<ul style="list-style-type: none"> ● HTA grade 2 ● GLOBORISK ≥10 et < 20%
Risque faible	<ul style="list-style-type: none"> ● GLOBORISK < 10% sans facteurs modificateurs du risque

PA : Pression artérielle, FDR : Facteur de risque, DT1 : Diabète type 1, DT2 : Diabète type 2, CT : Cholestérol total, FE : Fraction d'Ejection, HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche, IRC : Insuffisance rénale chronique, DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé, MCV : Maladie cardiovasculaire (86,87).

*autres FDR majeurs : tabac, dyslipémie, obésité.

Recommandation 3 : Evaluation du risque cardiovasculaire	Classe	Niveau d'évidence
L'évaluation du risque cardiovasculaire avec le système GLOBORISK est recommandée pour les patients qui ne présentent pas d'emblée un risque élevé en raison d'une maladie cardiovasculaire établie, d'une maladie rénale, d'une atteinte des organes cibles ou un facteur de risque nettement élevé (hypercholestérolémie sévère, HTA grade 3).	I	C

5.4 Évaluation clinique de l'hypertension artérielle

5.4.1 Objectifs de l'examen clinique

Les objectifs de l'évaluation clinique chez un patient hypertendu sont de/d' :

- établir le diagnostic et le grade de l'hypertension,
- dépister une HTA secondaire,
- identifier les facteurs pouvant contribuer au développement de l'hypertension (Le mode de vie, la prise médicamenteuse ou les antécédents familiaux),
- identifier les facteurs de RCV,
- identifier les comorbidités,
- identifier une AOC, des maladies cardiovasculaires, cérébrovasculaires ou rénales existantes.

5.4.2 Histoire de la maladie

L'anamnèse doit porter en particulier sur (tableau 9) :

- historique médical et date du diagnostic de l'hypertension,
- les mesures antérieures et récentes de la PA,
- toute prise antérieure ou récente de médicaments antihypertenseurs,
- toute autre prise médicamenteuse en particulier pouvant avoir un effet sur la PA,
- les antécédents familiaux d'hypertension, de MCV, d'AVC ou de maladie rénale,
- l'évaluation du mode de vie, y compris les niveaux d'exercice physique, les variations de poids corporel, le régime alimentaire, les antécédents de tabagisme, la consommation d'alcool, la consommation de drogues, les troubles du sommeil et le retentissement de tout traitement sur la fonction sexuelle,
- les antécédents de facteurs de RCV concomitants,
- les symptômes de comorbidités,
- les antécédents potentiels d'hypertension secondaires,
- les antécédents de grossesses et d'utilisation de contraceptifs oraux,
- la ménopause et l'hormonothérapie substitutive,
- la consommation de réglisse.

Tableau 9 : Informations clés à identifier par l'interrogatoire

Facteurs de risque
Antécédents personnels et familiaux d'hypertension, de MCV, d'accident vasculaire cérébral ou de maladie rénale.
Antécédents personnels et familiaux de facteurs de risque associés (ex. hypercholestérolémie familiale).
Antécédents de tabagisme.
Régime alimentaire et consommation de sel.
Consommation d'alcool.
Manque d'activité physique/sédentarité.
Antécédents de dysfonction érectile.
Troubles du sommeil : ronflements, apnée du sommeil (informations également fournies par le/la conjoint(e)).

Antécédent d'HTA gravidique / pré-éclampsie.

Antécédents et symptômes d'atteinte d'organes cibles, MCV, AVC et maladie rénale.

Cerveau et yeux : céphalées, vertiges, syncope, troubles de la vision, AIT, déficit sensoriel ou moteur, AVC, revascularisation carotidienne, troubles cognitifs, démence (chez les personnes âgées).

Cœur : douleur thoracique, essoufflement/dyspnée, œdème aigu du poumon, infarctus du myocarde, revascularisation coronarienne, syncope, antécédents de palpitations, arythmies (en particulier FA), insuffisance cardiaque.

Artères périphériques : extrémités froides, claudication intermittente, périmètre de marche, douleur au repos, revascularisation périphérique.

Rein : Antécédents de maladie rénale chronique chez le patient ou la famille (par exemple : Polykystose rénale), soif, polyurie, nycturie, hématurie, infections des voies urinaires.

Facteurs en faveur d'une HTA secondaire

Apparition d'une HTA grade 2 ou 3 chez un sujet de moins de 40 ans, ou apparition soudaine d'une HTA ou aggravation rapide de la PA chez les patients âgés.

Antécédents de maladie rénale / urinaire.

Consommation de drogues / thérapies concomitantes : corticostéroïdes, vasoconstricteur nasal, chimiothérapie, réglisse.

Antécédents de sudations récurrentes, de céphalée, d'anxiété ou de palpitations, évoquant un phéochromocytome.

Antécédents d'hypokaliémie spontanée ou provoquée par des diurétiques, d'épisodes de faiblesse musculaire et de tétanie (hyperaldostéronisme).

Symptômes évocateurs d'une dysthyroïdie ou d'une hyperparathyroïdie.

Grossesses et utilisation de contraceptifs oraux.

Antécédents de syndrome d'apnées obstructives du sommeil.

Traitement médicamenteux antihypertenseurs

Prise de médicaments antihypertenseurs actuels ou passés, efficacité et tolérance.

Observance du traitement.

FA : Fibrillation atriale ; HTA : Hypertension artérielle ; PA : Pression artérielle ; MRC : Maladie rénale chronique ; MCV : Maladie cardiovasculaire ; AIT : Accident ischémique transitoire ; AVC : Accident vasculaire cérébral.

5.4.3 Examen physique et examens complémentaires

L'examen physique permet d'identifier les causes potentielles d'hypertension secondaire, les signes de comorbidités et d'AOC. La PA et la fréquence cardiaque mesurées au cabinet doivent être résumées comme à la section 4. Faire des mesures à plusieurs reprises de la PA au cabinet est généralement nécessaire pour confirmer le diagnostic de l'hypertension. Ces mesures répétées n'ont plus d'indication si l'automesure ou la MAPA est utilisée pour confirmer le diagnostic (voir section 4).

Les éléments clés de l'examen physique sont présentés dans le *Tableau* . Ces éléments doivent être adaptés en fonction de la gravité de l'hypertension et des circonstances cliniques. Les examens complémentaires du bilan initial sont décrits dans le *Tableau 11*.

Tableau 10 : Eléments clés de l'examen physique

Mesures anthropométriques
Poids et taille mesurés par des outils calibrés, et calcul de l'IMC.
Tour de taille.
Signes d'atteinte des organes cibles.
Examen neurologique et évaluation de l'état cognitif.
Examen du fond d'œil à la recherche d'une rétinopathie hypertensive.
Palpation et auscultation du cœur et des artères carotides.
Palpation des pouls périphériques.
Comparaison de la PA dans les deux bras (au moins une fois).
Signes d'insuffisance cardiaque.
Œdèmes des membres inférieurs.
Hypertension secondaire
Inspection cutanée : Taches café au lait évoquant la neurofibromatose (phéochromocytome).
Palpation rénale à la recherche des signes d'hypertrophie rénale évoquant une polykystose rénale.
Auscultation du cœur et des artères rénales à la recherche de souffles ou de bruits indiquant une coarctation aortique ou une hypertension réno-vasculaire.
Signes de maladie de Cushing ou d'acromégalie.
Signes de maladie thyroïdienne.

IMC : Indice de masse corporelle ; PA : Pression artérielle

Le *Tableau 11* résume les examens complémentaires du bilan initial chez un patient hypertendu.

Tableau 11 : Examens complémentaires du bilan initial chez les patients hypertendus

Examens complémentaires
Hémoglobine et / ou hématoците.
Glycémie à jeun et Hémoglobine glyquée 1c.
Bilan lipidique : Triglycéridémie, cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol (calculé ou pondéral).
Sodium et potassium plasmatiques.
TSH
Acide urique et Transaminases si disponible
Créatinine plasmatique et DFGe.
Analyse d'urine : examen microscopique, protéinurie par bandelette réactive ou, idéalement, rapport albumine / créatinine.
ECG 12 dérivations.

DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé; ECG : Electrocardiogramme; HbA_{1c} = Hémoglobine A1c.

5.4.4 Recherche d'une atteinte des organes cibles

La présence d'une AOC est fréquente et souvent non détectée (88) et l'association de l'atteinte de plusieurs organes cibles chez un même patient hypertendu est fréquente (89–91) augmentant ainsi le risque cardiovasculaire (92–94).

Tableau 12 : Évaluation des atteintes d'organes cibles

Examens systématiques pour l'évaluation de l'atteinte des organes cibles	Indication et interprétation
ECG (12 dérivations)	Dépister l'hypertrophie ventriculaire gauche et les autres éventuelles anomalies cardiaques Documenter la fréquence et le rythme cardiaque
Ratio albumine/créatinine urinaire	Détecter l'augmentation de l'albuminurie révélant une éventuelle atteinte rénale
Créatinine sanguine et filtration glomérulaire estimée	Détecter une éventuelle atteinte rénale.
Fond d'œil	Détecter une rétinopathie hypertensive, en particulier en cas d'hypertension grade 2 ou 3.
Examens orientés pour l'évaluation d'atteintes d'organes cibles	
Echocardiographie	Evaluer la structure et la fonction cardiaques, s'ils peuvent influencer la décision thérapeutique ou si signes d'appel.
Échographie doppler carotidien	Rechercher une éventuelle plaque ou une sténose carotidienne chez les patients atteints de maladies cardio-vasculaires ou cérébro-vasculaires
Échographie abdominale avec étude Doppler	<ul style="list-style-type: none"> Évaluer la taille et la structure du rein et exclure l'obstruction des voies urinaires, éventuelle étiologie de l'insuffisance rénale chronique et de l'hypertension Évaluer l'aorte abdominale pour détecter des signes de dilatation anévrysmale et de maladie vasculaire Étude Doppler des atteintes rénales pour dépister la présence d'une maladie réno-vasculaire, en particulier en présence d'une asymétrie de la taille des reins Examiner les glandes surrénales à la recherche de signes d'adénome ou de phéochromocytome (scanner ou IRM de préférence pour examen plus détaillé)
Vitesse de l'onde de pouls	Un indice de rigidité aortique et d'artériosclérose sous-jacente
Index de pression systolique cheville – bras	Rechercher des signes de maladie des artères des membres inférieurs
Test des fonctions cognitives	Évaluer la fonction cognitive chez les patients présentant des symptômes évocateurs de ce type de troubles
Imagerie cérébrale	Pour évaluer la présence de lésions cérébrales ischémiques ou hémorragiques, en particulier chez les patients ayant des antécédents de maladie cérébro-vasculaire ou de déclin cognitif

5.5 Atteinte des organes cibles :

5.5.1 Le cœur dans l'hypertension artérielle

L'élévation chronique de la post charge du VG au cours de l'HTA résulte en une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), une altération de la relaxation du VG, l'élargissement de l'oreillette gauche, un risque élevé de trouble du rythme dont notamment la fibrillation atriale et l'évolution vers l'insuffisance cardiaque avec fonction systolique préservée ou altérée.

5.5.1.1 L'électrocardiogramme (ECG)

L'ECG 12 dérivations a une sensibilité peu élevée pour détecter l'HVG au cours de l'HTA, cette sensibilité dépend de l'index de masse corporelle. L'HVG électrique a une valeur pronostique indépendante des autres facteurs de RCV et de la masse VG calculée en échocardiographie (95). Sa prévalence augmente avec la sévérité de l'HTA (96). La présence de trouble de la repolarisation est aussi un élément de mauvais pronostic (96).

Les critères les plus communément utilisés sont listés dans le *Tableau 13*.

Les signes électrocardiographiques d'HVG peuvent changer au cours de l'évolution chez les patients traités (97,98).

Tableau 13 : Les critères les plus communément utilisés pour la définition électrique d'une hypertrophie ventriculaire gauche

Critères ECG	En faveur d'une HVG
SV1+RV5 (indice de SOKOLOW-LYON)	> 35 mm
R en aVL	≥11mm
S V3+R aVL (indice de CORNELL)	> 28 mm chez l'homme > 20 mm chez la femme

ECG : Electrocardiogramme, HVG: Hypertrophie ventriculaire gauche

5.5.1.2 L'échocardiographie Doppler cardiaque

L'HVG échographique chez les patients hypertendus ou dans la population générale est un élément pronostique majeur de mortalité (99,100) et sa régression prédit l'amélioration du pronostic (101). Les valeurs seuils de l'HVG en échographie cardiaque sont rapportées dans le *Tableau 14*.

Tableau 14. Mesures échographiques chez un hypertendu

Paramètre	Mesure	Seuil d'anomalie
HVG	Masse VG indexée à la SC (g/m ²)	> 115 chez l'homme > 95 chez la femme
Géométrie concentrique	Epaisseur pariétale relative	≥ 0.43
Taille VG	DTD VG (mm/m ²)	> 34 chez l'homme > 33 chez la femme
Taille OG	Volume OG (mL/m ²)	> 34

DTD: Diamètre télédiastolique, HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche, OG : Oreillette gauche, VG: Ventricule gauche,

L'échographie bidimensionnelle donne des informations en plus de l'HVG sur la taille du VG, sa fonction contractile et sa géométrie, la taille de l'oreillette gauche (OG) et de la racine aortique (99,102,103). L'échographie tridimensionnelle permet une mesure plus précise de la masse VG et l'IRM cardiaque constitue le gold standard de cette mesure (104–106).

Une géométrie du VG anormale est souvent associée à une fonction diastolique VG altérée telle qu'étudiée par le doppler Transmitral et le Doppler tissulaire (107).

La taille de l'OG est souvent augmentée et cette augmentation est associée aux évènements CV (108,109), à une altération de la fonction diastolique (110,111) et à une incidence plus élevée de fibrillation atriale (112).

La coupe supra sternale permet de rechercher une coarctation aortique lorsqu'une HTA secondaire est suspectée (113).

5.5.2 Les vaisseaux dans l'hypertension artérielle.

5.5.2.1 L'artère carotide

L'épaisseur Intima Média (EIM) et la présence de plaque d'athérome au Doppler des carotides prédit le RCV (114,115).

L'EIM à la bifurcation des carotides reflète l'athérosclérose et celle au niveau de la carotide commune reflète une hypertrophie secondaire à l'HTA.

La normalité de l'EIM varie avec l'âge, on considère qu'une EIM > 0,9mm est élevée (116).

La plaque d'athérome est définie par une EIM \geq 1,5mm ou un épaississement de plus de 0,5mm ou de 50% par rapport au segment adjacent (117).

Une plaque sténosante présente une valeur pronostique CV péjorative (114,115), indépendante des autres facteurs de RCV et plus élevée que l'EIM (118).

La pratique d'un écho Doppler carotidien n'est pas recommandée en routine, mais la détection d'une plaque peut classer un patient hypertendu en haut RCV.

5.5.2.2 Vitesse de l'onde de pouls

La rigidité des grosses artères est le principal phénomène physiopathologique de l'HTA systolique et de l'élargissement de la différentielle chez le sujet âgé (119).

La vitesse de l'onde de pouls (VOP) carotido-fémoral (différentielle de temps du début de pouls entre la carotide et la fémorale / distance carotide-fémorale) est le gold standard pour l'évaluation de la rigidité artérielle (120).

Les valeurs de référence ont été identifiées pour la population générale et les patients à haut RCV (121); une VOP > 10m/s chez les adultes non âgés hypertendus est un signe de rigidité aortique (120).

La mesure de la VOP n'est pas recommandée en routine.

5.5.2.3 Index bras-cheville

L'index bras cheville (ABI) peut être mesuré avec des appareils de mesure automatique ou avec un Doppler Continu couplé à un sphygmomanomètre.

Un ABI < 0,9 est en faveur d'une athéromatose avancée au niveau des artères terminales des membres inférieurs (122) et multiplie par 2 le RCV pour chaque catégorie de patients dans l'étude de FRAMINGHAM (123).

La mesure de l'ABI n'est pas recommandée en routine mais peut reclasser un patient en haut RCV.

5.5.3 La rétinopathie hypertensive

La découverte d'hémorragies rétiniennes, de micro-anévrysmes, d'exsudats ou d'œdème papillaires au fond d'œil est en faveur d'une rétinopathie sévère hautement prédictive de mortalité (124,125). Le signe de croisement a, quant à lui, une valeur pronostique moins évidente (126).

L'examen du fond d'œil devrait être pratiqué chez les patients qui présentent une HTA grade 2 ou 3 et chez les patients hypertendus diabétiques (127).

5.5.4 Le cerveau dans l'hypertension artérielle

Les complications cérébrales de l'HTA incluent essentiellement les AVC (accident vasculaire cérébral) ischémiques ou hémorragiques et les accidents ischémiques transitoires.

L'altération des fonctions cognitives avec l'âge est souvent liée à l'HTA (128).

Chez le patient asymptomatique, les conséquences de l'élévation chronique de la PA peuvent être détectées par l'IRM qui met en évidence des lacunes, des microbleeds et une atrophie cérébrale (129,130). Ces lésions sont souvent associées à l'évolution vers l'altération des fonctions cognitives et la démence vasculaire (129–132).

Des antécédents familiaux d'hémorragie cérébrale à l'âge adulte ou de démence précoce pourrait justifier l'exploration par une IRM cérébrale.

5.5.5 Rein et hypertension

L'HTA est la seconde cause de maladie rénale chronique (MRC) après le diabète. Elle peut être la circonstance de découverte de maladies rénales asymptomatiques. L'altération de la fonction rénale est détectée par une élévation de la créatinine sérique. Ce marqueur sérique est un indicateur peu sensible de l'atteinte parenchymateuse car il ne s'élève qu'après une importante réduction du parenchyme rénal.

La réduction des chiffres tensionnels peut entraîner une élévation fonctionnelle de la créatinine de 20 à 30% spécialement avec les bloqueurs du système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (BSRAA) sans lésions du parenchyme rénal.

Le diagnostic de néphropathie hypertensive est basé sur une altération de la fonction rénale et/ou la détection d'une albuminurie.

La MRC est classée par le débit estimé de filtration glomérulaire (DFGe) calculé par la formule CKD EPI.

Le rapport Albumine/Créatinine est calculé sur un échantillon d'urines (de préférence les urines du matin) et est la meilleure méthode d'estimation de la sécrétion urinaire d'albumine.

Une réduction progressive de la filtration glomérulaire et une élévation de la protéinurie indique une réduction progressive de la fonction rénale. Les deux marqueurs sont indépendants et s'additionnent pour prédire le RCV et la progression de la maladie rénale (133).

Le taux de créatinine, l'évaluation de la filtration glomérulaire et le rapport Albumine/Créatinine doivent être faits pour chaque patient hypertendu lors de l'évaluation initiale. Si une MRC est diagnostiquée, il est nécessaire de les répéter au moins une fois/an (134), une bandelette urinaire négative n'élimine pas une protéinurie contrairement au rapport Albumine/Créatinine.

5.6 Effet bénéfique du traitement pharmacologique

La détection d'une AOC chez un patient hypertendu ou présentant une PA normale haute augmentera son niveau de RCV (135) (*Tableau 7*) et doit indiquer un traitement antihypertenseur.

En effet le traitement antihypertenseur peut entraîner :

- une régression de l'HVG mesurée par ECG ou échocardiogramme (136–138).
- un ralentissement de la progression de l'atteinte rénale avec une réduction de la protéinurie, surtout de la micro albuminurie (139), chez les patients diabétiques ou non (140–144).
- des changements de la clairance rénale, élément prédicteur de l'avènement des événements cardio-vasculaires (145) et de la progression vers une insuffisance rénale terminale (146,147).

Cependant, certaines AOC pourraient devenir irréversibles même si la PA est contrôlée, en particulier lorsqu'elles sont avancées.

Elles peuvent également se développer au cours d'un traitement antihypertenseur (148), et dans ce cas, elles sont plus graves. La fréquence et le moment de réalisation de ces explorations ne sont pas bien codifiés

Les informations sur la sensibilité et les délais des changements des atteintes d'organes cibles sous traitement antihypertenseur sont résumés dans le *Tableau 15*.

Tableau 15 : Sensibilité à détecter les changements dus au traitement, reproductibilité et indépendance de l'opérateur, temps du changement, et valeurs pronostiques des changements fournis par les marqueurs des atteintes d'organes cibles

Marqueurs d'AOC	Sensibilité au changement	Reproductibilité et indépendance de l'opérateur	Temps du changement	Valeur pronostique des changements
HVG à l'ECG	Basse	Haute	Modéré (>6 mois)	Oui
HVG à l'ETT	Modérée	Modérée	Modéré (>6 mois)	Pas de données
HVG à l'IRM	Haute	Haute	Modéré (>6 mois)	Oui
DFGe	Modérée	Haute	Très lent (années)	Oui
Protéinurie	Haute	Modérée	Rapide (des semaines à des mois)	Modérée
EIM carotidienne	Très basse	Basse	Lent (>12 mois)	Non
VOP	Haute	Basse	Rapide (des semaines à des mois)	Données limitées
Index cheville-bras	Basse	Modérée	Lent (>12 mois)	Modérée

AOC : Atteinte d'organes cibles, HVG : Hypertrophie ventriculaire gauche, ECG : Electrocardiogramme, ETT : échocardiographie transthoracique, IRM : Imagerie par résonance magnétique cardiaque, DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé. EIM : épaisseur intima media, VOP : Vitesse de l'onde de pouls

5.7 Quand adresser le patient hypertendu en milieu spécialisé de soins hospitaliers ?

La majorité des patients hypertendus peuvent être pris en charge par le système sanitaire de première ligne. Cependant, il existe des circonstances dans lesquelles l'orientation du patient pour une évaluation et une prise en charge en milieu spécialisé peut s'avérer nécessaire :

- Les patients chez qui une HTA secondaire est suspectée (voir section 10.3).
- Les patients jeunes (âgés de moins de 40 ans) ayant une HTA grade 2 ou une HTA plus sévère, chez qui une HTA secondaire devrait être éliminée.
- Les patients ayant une HTA résistante.
- Les patients nécessitant une évaluation plus approfondie des atteintes d'organes cibles ou des comorbidités.
- Les patients dont l'HTA est d'installation brutale et dont les chiffres tensionnels antérieurs étaient normaux.
- Autres circonstances cliniques dans lesquelles une évaluation spécialisée est jugée nécessaire par le médecin traitant.

Il existe également des circonstances plus rares où le patient hypertendu doit être adressé en urgence pour une prise en charge hospitalière (voir section 8).

6. Traitement non pharmacologique

Le choix de mode de vie sain peut prévenir ou retarder l'apparition de l'hypertension et peut réduire le risque CV (85,149). De vrais changements de mode de vie peuvent être suffisants pour retarder ou prévenir le besoin d'une thérapie médicamenteuse chez les patients avec une hypertension de grade 1. Ils peuvent également augmenter les effets des traitements antihypertenseurs, mais ils ne devraient jamais retarder l'initiation du médicament chez les patients avec AOC ou à haut risque CV. L'inconvénient majeur du changement du mode de vie est la faible continuité dans le temps (150,151). Les mesures de mode de vie recommandées qui ont montré un effet sur la réduction de la PA sont : la réduction du poids, la restriction en sel, la modération de la consommation d'alcool, la consommation accrue de légumes et de fruits et la pratique d'une activité physique régulière (149).

En outre, le tabagisme a un effet hypertenseur d'où l'intérêt du sevrage tabagique (85).

6.1 Réduction du poids

L'obésité et le surpoids sont associés à l'HTA et une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire (152). En Tunisie, l'enquête nationale de la santé réalisée en 2016, a montré que 34,6% des femmes et 17,6% des hommes sont obèses tandis que le surpoids touche 34,9% des hommes et 32,5% des femmes (10).

Une réduction du poids est recommandée chez les sujets obèses ou en surpoids avec HTA. Dans une méta-analyse, une baisse de 5,1 kg en moyenne est associée à une réduction de 4,4 mmHg pour la PAS et de 3,6 mmHg pour la PAD (153).

Il est recommandé de maintenir un indice de masse corporelle (IMC) et un tour de taille optimal pour prévenir l'HTA chez les personnes non hypertendues et pour réduire la PA chez les sujets hypertendus (85).

La baisse de poids peut également améliorer l'efficacité des médicaments antihypertenseurs et le profil de risque cardiovasculaire.

L'approche clinique est multidisciplinaire, incluant des conseils diététiques, un exercice physique régulier et une motivation continue (85,154). Un traitement pharmacologique, voire même une chirurgie bariatrique peuvent être proposés chez les patients présentant une obésité sévère ou morbide et souffrant d'une HTA résistante (155).

6.2 Restriction d'apport en sodium

Plusieurs études ont démontré la relation étroite entre l'apport en sodium et le niveau de PA. Une consommation excessive en sodium dépassant 5g/j peut avoir un effet hypertenseur et être associée à une prévalence accrue de l'hypertension et l'augmentation de la PA avec l'âge (156). Inversement, la restriction en sodium a un effet hypotenseur. Ainsi une réduction de 1,75 g de sodium par jour (4,4 g de sel/jour) était associée à une réduction moyenne de 4,2/2,1 mmHg de PAS/PAD, avec un effet plus prononcé (-5,4/-2,8mmHg) chez les hypertendus (157). Cet effet bénéfique de la réduction de la consommation de sodium sur la PA a tendance à diminuer avec le temps, en partie en raison de la mauvaise adhésion au régime hyposodé. Pour les patients ayant une HTA traitée, une restriction efficace en sodium peut réduire le nombre ou la dose de médicaments antihypertenseurs nécessaires pour le contrôle de la PA (158,159). De même, l'augmentation de l'apport de potassium est associée à la réduction

de la PA et pourrait avoir un effet protecteur, cela par la modification de l'association entre l'apport en sodium, PA et MCV (160).

Globalement, l'apport habituel en sodium est entre 3,5 et 5,5 g par jour (ce qui correspond à 9-12 g de sel par jour), avec des différences marquées entre les pays et même entre les régions à l'intérieur des pays. (NB : 1 g de sodium équivaut à 2,4 g de sel de table, et 1 g de sel correspond à 400 mg de Sodium).

L'OMS recommande un apport en sodium d'environ 2 g par jour (ce qui équivaut à environ 5,0 g de sel par jour) dans la population générale (161). Chez le sujet très âgé, la restriction sodée sera moins stricte pour éviter d'induire ou d'aggraver une dénutrition (151).

La réduction de la consommation en sel est un objectif national. En effet la teneur en sel du pain en Tunisie est la plus élevée parmi les pays arabes (12,41g/kg) (162) et la contribution du pain dans les apports quotidiens en Na est en moyenne de 33,5%. Un programme national de réduction du sel dans le pain a été mis en place.

6.3 La consommation d'alcool

Il existe une association linéaire positive établie entre la consommation d'alcool, la PA, la prévalence de l'hypertension et le risque de MCV. La consommation excessive d'alcool peut avoir un effet hypertenseur (149). L'étude PATHS a examiné les effets de la réduction d'alcool sur la PA ; le groupe d'intervention avait une modeste baisse de 1,2/0,7 mmHg par rapport au groupe témoin à six mois (163). Une méta-analyse mendélienne randomisée de 56 études épidémiologiques a suggéré que la réduction de la consommation d'alcool, même pour les buveurs légers à modérés, pourrait être bénéfique pour la santé cardiovasculaire (164). Il est conseillé aux hommes de limiter leur consommation à 14 unités par semaine et aux femmes à 8 unités par semaine (1 unité équivaut à 125 ml de vin ou 250 ml de bière). Il est conseillé également d'avoir des jours sans alcool au cours de la semaine et d'éviter d'atteindre l'état d'ivresse par la consommation excessive d'alcool (85).

6.4 Autres changements alimentaires

Il est recommandé de conseiller aux patients hypertendus d'avoir une alimentation saine et équilibrée avec un régime qui contient des légumes, des légumineuses, des fruits frais, des produits laitiers faibles en gras, grains entiers, poisson et acides gras insaturés (en particulier huile d'olive), et d'avoir une faible consommation de viande rouge et de gras saturés (165–167). Le régime méditerranéen réduit considérablement la PA, la glycémie et le taux des lipides (168). Le régime alimentaire doit être accompagné d'autres changements de mode de vie tels que l'exercice physique et la perte de poids (85).

En ce qui concerne la consommation de café, il a été démontré que la caféine a un effet hypertenseur aigu (169). La consommation de thé vert ou noir peut avoir un effet hypotenseur faible mais significatif (170,171).

La consommation régulière de boissons gazeuses sucrées est associée au surpoids, au syndrome métabolique, au diabète de type 2 et à un risque CV plus élevé. La consommation de ces boissons doit être découragée aussi bien en prévention de l'hypertension que chez les hypertendus (85).

Ainsi, l'adoption d'une alimentation saine et équilibrée peut aider à réduire la PA et également réduire le risque CV.

6.5 Place de la phytothérapie

L'approche de l'HTA est possible par la phytothérapie dans les cas de PA normale haute ou HTA grade 1 à faible risque CV. Plusieurs études in vitro et in vivo et des méta-analyses faites sur un nombre limité de patients ont montré l'effet bénéfique de certaines plantes sur la régulation de la PA. Cependant le niveau de preuves reste insuffisant.

En Tunisie, parmi les plantes communément utilisées traditionnellement dans le traitement de l'HTA, on peut citer l'ail et les feuilles d'olivier.

L'ail est hypotenseur par ses actions cholinergique et vasodilatatrice. C'est l'ail frais ou un extrait d'ail frais stabilisé qui peut être efficace. L'huile essentielle d'ail pourrait être efficace, mais son odeur en limite l'utilisation.

La feuille de l'olivier a une action hypotensive qui s'exercerait au niveau du système nerveux central. Son constituant majoritaire, l'oleuropéoside, serait hypotenseur, vasodilatateur, coronarodilatateur et diurétique.

Concernant le citron, aucune étude n'a confirmé l'effet anti-hypertensif du jus de citron (172–174).

6.6 Activité physique régulière

Les études épidémiologiques suggèrent que l'activité physique régulière peut être bénéfique pour la prévention et le traitement de l'HTA et pour réduire le risque CV et la mortalité. En dehors d'une HTA grade 3, les patients ou les athlètes, hypertendus traités ou non, ne devraient pas être dissuadés de la pratique d'une activité physique régulière.

Les exercices d'endurance de type aérobie, de résistance dynamique et exercices isométriques réduisent la PAS et la PAD au repos respectivement de 3,5/2,5, 1,8/3,2 et 10,9/6,2 mmHg dans la population générale (175). L'exercice en endurance, mais pas les autres types d'exercices, réduit davantage la PA chez les hypertendus (8,3/5,2 mmHg). Bien qu'une activité physique régulière de moindre intensité et durée, réduise moins la PA que l'exercice d'intensité modérée ou élevée, elle est néanmoins associée à une diminution d'au moins 15% de la mortalité dans la cohorte d'études (176,177). Ces preuves suggèrent que les patients hypertendus devraient être conseillés de pratiquer au moins 30 min d'exercice aérobie dynamique d'intensité modérée (marche, jogging, vélo ou natation) 5 à 7 jours par semaine. La réalisation d'exercices de résistance sur 2 à 3 jours par semaine peut également être conseillée (178).

Pour un avantage supplémentaire pour les adultes en bonne santé, une augmentation graduelle de l'activité physique aérobie à 300 min par semaine d'intensité modérée ou 150 min par semaine d'intensité vigoureuse est recommandée (85).

6.7 Arrêt du tabac

Le tabagisme est un facteur de risque majeur de MCV et de cancer. Il y a également des preuves suggérant des effets néfastes du tabagisme passif sur la santé (179).

Des études ont montré qu'aussi bien les sujets fumeurs normo-tendus que les fumeurs hypertendus non traités présentent des valeurs de PA quotidiennes plus élevées que les non-fumeurs (180).

L'historique de l'usage du tabac doit être établi à chaque visite du patient et les fumeurs hypertendus devraient être conseillés concernant le sevrage tabagique.

En Tunisie, le Programme National de Lutte Contre le Tabac permet à tous les fumeurs de bénéficier d'un entretien centré sur la motivation et la prévention des rechutes. Il offre des prestations de sevrage tabagique en orientant les fumeurs désirant l'arrêt de tabac aux consultations d'aide au sevrage tabagique présentes dans les 3 lignes de soins.

Recommandations 4 : Interventions sur le mode de vie des patients hypertendus ou à risque d'hypertension	Classe	Niveau d'évidence
La restriction en sel à <5 g par jour est recommandée (181–184)	I	A
Il est recommandé de limiter la consommation d'alcool à : <ul style="list-style-type: none"> • Moins de 14 unités par semaine pour les hommes. • Moins de 8 unités par semaine pour les femmes. 	I	A
Il est recommandé d'éviter les états d'ivresse.	III	C
Il est recommandé d'adopter un régime riche en légumes, légumineuses, fruits frais, produits laitiers pauvres en gras, grains entiers, poisson et acides gras insaturés (en particulier huile d'olive) et une faible consommation de viande rouge et de gras saturé (185–187).	I	A
L'ail et les feuilles d'oliviers peuvent être utilisés à condition de ne pas retarder l'initiation du traitement médical.	IIb	C
Le contrôle du poids corporel est recommandé pour éviter le surpoids et l'obésité et réduire le risque d'HTA et de MCV (185,188–190).	I	A
Un exercice aérobie régulier (par exemple au moins 30 minutes d'exercice dynamique modéré 5 à 7 jours par semaine) est recommandé (191–193,178)	I	A
Le sevrage tabagique, les soins de soutien et l'aiguillage vers des programmes d'arrêt du tabac sont recommandés (194–196).	I	B
Les conseils minimums et la sensibilisation des fumeurs pour l'arrêt de tabac sont fournis dans toutes les consultations médicales et par tous les médecins (197).	I	C

IMC : indice de Masse Corporelle (kg/m²) ; PA : pression artérielle ; CV : cardiovasculaire

7. Traitement pharmacologique

7.1 Bénéfice du traitement antihypertenseur chez les patients hypertendus

Les mesures hygiéno-diététiques permettent d'abaisser les chiffres de PA et le risque cardiovasculaire mais la grande majorité des patients nécessitent un traitement pharmacologique.

Des méta analyses de centaines de milliers de patients montrent que la baisse de 10 mmHg de la PAS ou de 5 mmHg de la PAD est associée à une baisse des ECV majeurs de 20%, de la mortalité toute cause de 10 à 15%, des AVC de 35%, des événements coronaires de 20% et de l'insuffisance cardiaque de 40% (11, 14, 18, 19, 150-153).

Cependant ces essais cliniques présentent 2 limites majeures :

- 1- Les patients sélectionnés sont plus âgés ou à plus haut risque que la population des hypertendus.
- 2- Les essais durent au maximum 5 ans donnant peu d'informations sur l'évolution à plus long terme ; les registres et le suivi des patients après l'essai clinique permettront d'améliorer l'appréciation de l'effet antihypertenseur sur le long terme (201).

7.2 Classes thérapeutiques

Le traitement pharmacologique de l'HTA est indiqué en parallèle avec les mesures hygiéno-diététiques et les modifications de style de vie.

Cinq classes d'antihypertenseurs sont préconisées en première intention : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2), les antagonistes calciques (ICa), les diurétiques thiazidiques (THZ) et apparentés, les bêtabloquants.

Ces 5 classes ont toutes prouvé un effet sur la morbidité cardiovasculaire et la mortalité supérieur au placebo (202). L'effet sur la morbi-mortalité des antihypertenseurs est lié principalement au degré de baisse de la PA (203).

Des différences ont toutefois été prouvées en ce qui concerne des effets spécifiques :

- Mortalité diminuée par un traitement diurétique à faible dose ou IEC de première intention. la supplémentation en potassium.
- Moindre efficacité dans la prévention contre l'insuffisance cardiaque des ICa par rapport aux diurétiques.
- Moindre efficacité dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux des bêtabloquants. (203).

Les données générales concernant l'adhésion au traitement ont été enrichies récemment grâce aux grandes bases de données numérisées désormais disponibles (204). Elles montrent des différences d'adhésion au traitement selon la classe thérapeutique. Celle-ci oscille entre 42% [34%-50%] pour les diurétiques et 61% [51%-70%] pour les ARA2 (205).

Ces données générales de population sont importantes à considérer pour le choix thérapeutique. La non-persistance sous traitement (50% à 1 an) est multifactorielle, elle est due aux défauts d'initiation et d'adhésion aux schémas thérapeutiques ainsi qu'aux effets indésirables des médicaments (206).

Le choix entre les molécules anti-hypertensives se base par ailleurs sur les critères liés au patient :

- présence d'éventuelles contre-indications à une classe thérapeutique,
- présence de comorbidité,
- traitements intercurrents,

- tolérance et éventuels effets indésirables,
- âge, sujet noir,
- coût et prise en charge financière.

D'autres classes thérapeutiques comme les alphabloquants, les antihypertenseurs centraux et les antagonistes des récepteurs de minéralocorticoïdes, ont été moins investiguées en matière d'événements cardiovasculaires ou bien sont associées à un risque accru d'effets indésirables. Elles sont utilisées en seconde intention quand les traitements par des associations parmi les 5 classes majeures restent insuffisantes pour contrôler la PA.

7.2.1 Les bloqueurs du système rénine angiotensine

Les IEC et les ARA2 diminuent la morbi-mortalité liée à l'hypertension de façon équivalente (207).

7.2.1.1 Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Leur action passe en premier par l'inhibition de la voie principale de production de l'angiotensine II à partir de l'angiotensine I ainsi que la diminution de la dégradation de la bradykinine.

Leur efficacité se voit dans les hypertensions à taux élevé de rénine, elle est limitée chez les sujets âgés et les sujets noirs. Ils diminuent la PA centrale et l'onde de réflexion de la PA (208).

A des niveaux de baisse de la PA équivalents, ils ont montré un effet protecteur sur les organes cibles en particulier le cœur et le rein : réversion de l'hypertrophie des artérioles et du ventricule gauche, diminution de l'incidence de la FA (209), diminution de la pression glomérulaire par vasodilatation de l'artériole efférente avec diminution de l'incidence de protéinurie chez les patients diabétiques, réduction de la protéinurie en cas de néphropathie diabétique ou non diabétique, et diminution de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale en cas de néphropathie diabétique (sauf le diabète type 1 sans albuminurie) ou non diabétique (sauf les néphropathies non diabétiques avec protéinurie inférieure à 500mg/j) (210–212).

Leur introduction peut être associée à une diminution jusqu'à 30% de la clairance rénale avec maintien de l'effet protecteur à long terme (213). Ils sont contre-indiqués toutefois en cas de sténose bilatérale des artères rénales.

Leur principal intérêt clinique se voit chez les patients avec insuffisance cardiaque chronique, dans le post infarctus du myocarde avec effet favorable sur le remodelage ventriculaire et chez les patients diabétiques et les patients ayant une néphropathie (diabétique ou non diabétique).

Les IEC ont une action synergique avec les THZ et les ICa, cette dernière association s'est révélée supérieure chez les patients à haut risque dans un essai randomisé (214).

Ces associations limitent aussi les effets indésirables de type dyskaliémie et œdème des membres inférieurs.

L'association des IEC avec les ARA2 et les inhibiteurs directs de la rénine est contre-indiquée en raison du risque rénal (215,216).

Outre l'hyperkaliémie, la toux est l'effet indésirable le plus fréquent des IEC (11,5%). L'angioedème survient dans 0,3% des cas, il est plus fréquent chez les sujets noirs.

Les IEC sont contre-indiqués en cas de grossesse mais autorisés en période d'allaitement (Captopril, Enalapril).

7.2.1.2 Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Les ARA2 déplacent l'angiotensine II de son récepteur AT1 responsable de la majorité de ses effets physiologiques. Le blocage de l'angiotensine II se fait ainsi à une étape plus distale et il est plus complet. Il n'y a toutefois pas d'effet sur la bradykinine.

Les effets indésirables liés à l'élévation du taux de bradykinine à savoir la toux et l'angioedème sont exceptionnels (217).

Les ARA2 sont une alternative aux IEC en cas de toux et peuvent être introduits six semaines après un angioedème induit par les IEC.

Le Losartan et l'Irbesartan ont diminué de 20 à 30 %, comparativement au placebo, la progression de la néphropathie chez les diabétiques de type 2 (218,219).

Une diminution initiale de la fonction rénale reste associée à une néphroprotection à long terme. Les ARA2, sont avec les IEC, les seuls antihypertenseurs ayant prouvé une diminution de la progression vers une insuffisance rénale terminale en cas de néphropathie (210). Ils n'ont pas toutefois démontré d'effet sur l'incidence de la néphropathie diabétique et la protection cardiovasculaire chez le diabétique non protéinurique (220,221).

Les IEC et les ARA2 sont indiqués dans le post-infarctus du myocarde et en cas d'insuffisance cardiaque chronique (222,223).

Les ARA2 ont le taux le plus faible de discontinuation pour effet indésirable (224). L'incidence des effets indésirables est comparable au placebo (225).

Leur action est synergique avec les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs calciques. L'association aux IEC et aux inhibiteurs directs de la rénine est contre-indiquée.

Ils sont contre-indiqués en cas de grossesse ou d'allaitement, leur substitution par le Captopril ou l'Enalapril est possible en cas d'allaitement (226).

7.2.1.3 Les inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques sont de trois types, tous agissent sur le même canal calcique membranaire voltage-dépendant.

Les benzothiazépines (Diltiazem) et les phénylalkylamine (Vérapamil) sont les ICa non dihydropyridiniques ; ils diminuent la fréquence cardiaque, la conduction auriculo-ventriculaire et la contractilité myocardique. Les ICa dihydropyridiniques ont une action vasodilatatrice prédominante, améliorent la fonction endothéliale et ont un effet limité sur le myocarde. Les ICa dihydropyridiniques sont plus représentés dans les essais cliniques de traitement de l'HTA mais il n'a pas été prouvé de différence d'effet antihypertenseur entre les trois types (209).

L'activation sympathique secondaire à la vasodilatation est atténuée et transitoire pour les ICa à longue durée d'action.

Les ICa ont une biodisponibilité et une efficacité augmentée chez les sujets âgés (227). Chez les sujets de noirs leur efficacité est supérieure aux inhibiteurs du système rénine angiotensine (SRA) et équivalente aux bêtabloquants (228).

Les ICa réduisent la morbi-mortalité liée à l'HTA de façon équivalente aux autres antihypertenseurs. La protection contre les accidents vasculaires cérébraux est toutefois supérieure aux autres classes à niveau de PA équivalent et la protection contre l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite est moindre par rapport aux diurétiques (19,209).

Les ICa dihydropyridiniques augmentent la filtration glomérulaire et la natriurèse par vasodilatation sélective de l'artère rénale afférente. Ceci n'a pas été associé à un risque accru de glomérulo-angiosclérose.

Ainsi les ICa à longue durée d'action ont un intérêt particulier chez les sujets âgés, en cas d'angine de poitrine ou de traitement concomitant par des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou par Ciclosporine. Les ICa non dihydropyridiniques sont utiles en cas de tachycardie ou de macro-protéinurie.

Les ICa ont une action synergique avec les antagonistes du SRA avec diminution de la survenue des œdèmes des membres inférieurs. Leur association aux IEC a été supérieure à l'association avec les diurétiques dans la prévention des ECV et la préservation de la fonction rénale (214).

La combinaison d'ICa non-dihydropyridiniques et dihydropyridiniques est sûre et a une efficacité anti-hypertensive additive (229).

7.2.1.4 Les diurétiques thiazidiques et apparentés

Cette classe thérapeutique associe les diurétiques thiazidiques (Hydrochlorothiazide ...) et les sulfonamides (chlorthalidone, indapamide...) de structure différente mais ayant le même site d'action au niveau du tube contourné distal du néphron où ils inhibent le cotransport de sodium et de chlore permettant la réabsorption du sodium à la membrane luminale. L'augmentation de l'excrétion du sodium entraîne une baisse du volume plasmatique équilibrée par les mécanismes de contre-régulations après quelques jours. Néanmoins, le niveau des résistances périphériques va s'abaisser progressivement (230). En cas de taux de rénine bas et de contre-régulation atténuée comme chez les sujets noirs et les sujets âgés l'action des diurétiques est favorisée. De même, Les inhibiteurs du SRA ont une action potentialisatrice de l'action des diurétiques.

L'efficacité des thiazidiques et apparentés est réduite en cas de filtration glomérulaire inférieure à 45 ml/mn et ils ne sont plus efficaces si la filtration glomérulaire est inférieure à 30 ml/mn. Dans ce cas ils doivent être remplacés par les diurétiques de l'anse.

Les sulfonamides ont une action anti-hypertensive plus importante et une durée d'action plus longue sans augmentation des effets indésirables par rapport aux diurétiques thiazidiques (231–233). Les doses faibles des sulfonamides ont montré une réduction de la mortalité et des ECV contrairement aux doses faibles de diurétiques thiazidiques (234,233).

Il est à remarquer qu'un grand nombre des associations fixes contiennent des dosages faibles de diurétiques thiazidiques.

La diffusion d'utilisation et le recul de l'hydrochlorothiazide et ses effets cliniques prouvés font que son indication est maintenue au même titre que les diurétiques apparentés aux thiazidiques (235).

Les diurétiques thiazidiques ont un effet sur les ECV prouvé par rapport au placebo. En comparaison aux autres antihypertenseurs, ils procurent une prévention de l'insuffisance cardiaque plus marquée à effet antihypertenseur équivalent (19,209,236).

Une seule méta-analyse suggère la supériorité des diurétiques THZ en monothérapie initiale en termes de prévention de l'infarctus du myocarde aigu, des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des accidents vasculaires cérébraux (237).

L'adhésion aux diurétiques THZ et apparentés est plus faible par rapport aux inhibiteurs du SRA (238).

L'association de diurétiques épargneurs de potassium ou la supplémentation en potassium pourrait limiter les principaux effets indésirables, à savoir l'hypokaliémie (elle-même liée à un risque de mort subite et une diminution de la prévention cardiovasculaire), l'alcalose métabolique, la résistance à l'insuline, l'augmentation de l'incidence du diabète (239,240). Une tendance à l'hyperuricémie est également observée.

Ces effets étant dose-dépendants, la limitation des doses est aussi un moyen de leur prévention.

Les diurétiques potentialisent l'effet de tous les autres antihypertenseurs en limitant la rétention hydrosodée (241).

7.2.1.5 Les bêtabloquants

Les bêtabloquants constituent une classe pharmacologique hétérogène. Ils se lient aux récepteurs bêta-adrénergiques de façon compétitive aux agents bêta-agonistes. Les bêtabloquants diffèrent par leurs

propriétés à savoir la sélectivité par rapport aux récepteurs bêta1 adrénergiques, l'activité sympathomimétique intrinsèque, la liposolubilité et un éventuel effet vasodilatateur.

Les bêtabloquants bêta1 sélectifs ont une action cardiosélective et moins d'effets périphériques antibêta2. Cette sélectivité est relative et diminue aux forts dosages. Ainsi ils restent nocifs en cas de crise d'asthme (242).

L'arrêt des bêtabloquants expose à un effet rebond par surexpression des récepteurs adrénergiques et doit être progressif.

L'effet vasodilatateur se voit avec certains bêtabloquants (celiprolol, labetolol, carvedilol, nébivolol)

Les bêtabloquants versus placebo diminuent de façon significative les accidents vasculaires cérébraux, l'insuffisance cardiaque et les ECV chez l'hypertendu (235).

La protection contre les ECV est en général considérée équivalente à celle des autres antihypertenseurs mais elle était inférieure, de façon concordante entre les études, en ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux probablement par une moindre réduction de la PA centrale (243,244,19,73).

Les études randomisées évaluant l'effet sur les organes cibles ont montré que les bêtabloquants sont moins efficaces que les inhibiteurs du SRA et les ICa en ce qui concerne la régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche, l'épaisseur intima-média, la rigidité aortique et le remodelage des petites artères (149).

Les bêtabloquants, comme les diurétiques, augmentent l'incidence du diabète chez les patients à risque en particulier en cas de syndrome métabolique. Chez les patients diabétiques traités par l'insuline sujets à faire des hypoglycémies, les bêtabloquants freinent le mécanisme de contrerégulation glycémique médiée par l'épinéphrine et masquent les symptômes de l'hypoglycémie en dehors de la transpiration.

Les bêtabloquants vasodilatateurs ont vu leur utilisation augmenter ces dernières années. Le Nébivolol par les propriétés vasodilatatrices NO mimétiques baisse la pression centrale, améliore la rigidité artérielle, la dysfonction endothéliale, les effets métaboliques et la dysfonction érectile (245,246).

Le bisoprolol, le carvedilol et le nébivolol améliorent le pronostic chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite mais leur effet sur le pronostic chez les patients hypertendus reste encore non étudié (247) (Voir *Tableau 16*).

Les bêtabloquants sont utiles dans le traitement de l'HTA associée à une indication spécifique : l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite, en post infarctus (toutefois l'intérêt est remis en cause en post infarctus du myocarde sans dysfonction ventriculaire gauche) (248).

Avec les bêtabloquants, l'adhésion thérapeutique est plus faible que les inhibiteurs du SRA et les ICa (238). Néanmoins, l'adhésion au traitement est améliorée par l'utilisation des bêtabloquants vasodilatateurs (249) même si les nouveaux bêtabloquants bénéficient aujourd'hui de moins d'essais et preuves cliniques que les bêtabloquants conventionnels (243).

Tableau 16 : Principaux Béta-bloquants et principales propriétés (21)

DCI	Action $\beta 1$	Action $\beta 2$	Action $\alpha 1$	VD	CS	ASI
Carvédilol	Antagoniste	Antagoniste	Antagoniste	Effet $\alpha 1$	-	
Labétalol	Antagoniste	Antagoniste/agoniste	Antagoniste	Effet $\alpha 1$	-	
Nadolol	Antagoniste	Antagoniste			-	
Pindolol	Antagoniste/agoniste	Antagoniste			-	+
Propranolol	Antagoniste	Antagoniste			-	
Acébutolol	Antagoniste/agoniste				+	+
Aténolol	Antagoniste				+	
Céliprolol	Antagoniste/agoniste	/agoniste	Antagoniste	Effet NO+	+	+
Bétaxolol	Antagoniste				+	
Bisoprolol	Antagoniste				+	
Métoprolol	Antagoniste				+	
Néбиволол	Antagoniste			Effet NO+	+	
Sotalol ^a	Antagoniste	Antagoniste			-	

Sources : Résumés des caractéristiques pour chaque produit, site pharmacomedi-cale.com

ASI : activité sympathomimétique intrinsèque ; CS : cardiosélectivité ; DCI : déno-mination commune ; NO : monoxyde d'azote ; VD : vasodilatateur.

^a + effet-arythmique classe III.

Le pindolol et le nadolol n'existent pas sur le marché Tunisien.

7.2.1.6 Les autres classes d'antihypertenseurs

Les antihypertenseurs ne faisant pas partie des 5 classes suscitées ont des effets sur la morbi-mortalité liée à l'hypertension moindre ou des effets indésirables plus importants limitant leur utilisation au second plan, quand les associations des 5 classes n'ont pas permis d'atteindre la cible thérapeutique. Ils sont utilisés notamment dans l'HTA résistante.

- Dans ce cadre la spirinolactone a été supérieure au plan équilibre tensionnel à l'alpha-bloquant (doxazosine) dans l'étude PATHWAY2 (250). Les antialdostérones sont utiles chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite après introduction des IEC et de bêtabloquants.

- Dans l'étude ASCOT, la doxazosine a été utilisée en troisième ligne sans augmentation du risque d'insuffisance cardiaque (246). Les alpha-bloquants pourraient être utiles chez les patients ayant une hypertrophie bénigne de la prostate symptomatique (251).

- Les antihypertenseurs centraux sont des agonistes présynaptiques de type alpha-2 agissant sur les centres bulbaires cardio-modérateurs et ils ont tous un effet sympatholytique central plus ou moins marqué, sans action périphérique majeure. Ils entraînent tous une certaine somnolence, un effet dépressif et parfois d'autres effets centraux plus graves.

La méthylodopa, en raison du grand recul dont elle dispose chez la femme enceinte, reste un des antihypertenseurs de choix.

L'action des antihypertenseurs centraux peut être importante au moment des pics plasmatiques avec risque d'hypotension artérielle et s'amenuise en cours de traitement. Il existe un risque de rebond en cas de sevrage brusque ou d'oubli des prises qui comprend aussi un état d'agitation, des céphalées, des sueurs et des nausées (252).

La moxonidine et rilmenidine (actuellement non disponible en Tunisie) sont de nouvelles classes d'antihypertenseurs centraux qui causent une action sympatholytique périphérique en stimulant les récepteurs aux imidazolines de type I. Ils ont une moindre affinité pour les récepteurs alpha 2 ce qui explique leur meilleure tolérance par rapport à l'alpha méthylodopa et à la clonidine (253).

Même si des études multiples à faible effectif existent pour confirmer l'efficacité tensionnelle des nouveaux antihypertenseurs à action centrale (254), ou leur action sur la réduction de l'HVG échocardiographiquement (255), il n'existe pas assez d'études fiables en matière de morbi-mortalité avec ces molécules.

7.2.2 Doses efficaces des antihypertenseurs

Les antihypertenseurs ont été approuvés à des doses proches de leur plateaux d'efficacité. L'augmentation des doses vers les doses maximales tolérables, aurait plus de risque d'augmenter la survenue des effets indésirables (et donc réduire l'adhésion au traitement) qu'une augmentation de l'efficacité en particulier chez les sujets âgés ou ayant des comorbidités (256).

7.2.1 Association des antihypertenseurs

En ce qui concerne l'effet sur la morbi-mortalité, des associations ont été certes supérieures au placebo (257).

L'étude de Gardman et al sur 1700 patients a montré, qu'en cas d'utilisation d'emblée d'une association, un meilleur contrôle de la PA durant les 2 années suivantes est observée. Il a été noté une diminution des ECV de 38%, une diminution de l'insuffisance cardiaque de 36% et des accidents vasculaires cérébraux de 21% en comparaison avec une initiation du traitement par une monothérapie (258).

Dans l'étude ACCOMPLISH, l'association d'IEC et ICa a été supérieure à l'utilisation IEC et diurétique thiazidique en ce qui concerne la protection cardiovasculaire et rénale (214).

Les stratégies d'utilisation des associations d'antihypertenseurs seront indiquées dans le paragraphe correspondant.

7.3 Initiation du traitement pharmacologique

Pour certains patients hypertendus l'indication de l'initiation du traitement pharmacologique est bien validée et rapportée par plusieurs essais cliniques et registres. Les patients à plus haut risque cardiovasculaire sont ceux qui bénéficient le plus d'une baisse des chiffres de PA (259).

Néanmoins pour certaines populations tels les patients avec HTA grade 1 et normale haute et /ou risque cardiovasculaire modérément élevé les indications sont moins claires (figure 3).

7.3.1. HTA grade 1 avec risque cardiovasculaire faible à modéré

Dans les anciennes définitions de l'HTA, les patients avec HTA grade 1 n'étaient pas inclus dans les essais cliniques. Avec le développement de nouveaux essais et l'étude post HOC avec méta analyses d'anciennes études, l'intérêt de mettre en place le traitement pharmacologique chez les patients ayant une HTA grade 1 devient évident. Cinq essais cliniques colligeant 8974 patients ont montré que la réduction de 7 mmHg de la PAS chez les patients avec HTA légère permet de diminuer de 34% les complications cardiovasculaires et de 19% la mortalité cardiovasculaire (260,15).

Dans le cas du RCV modéré, l'étude HOPE 3 a trouvé une réduction de 27% des ECV majeurs chez les patients avec risque cardiovasculaire modéré ayant une HTA grade 1 (PAS > 143,5mmHG), lorsque la PA est diminuée de 6mmHg (257).

7.3.2. Pression normale haute

La méta analyse de BRUNSTROM (21) n'a pas montré de bénéfice à initier le traitement pharmacologique chez les patients avec PAS < 140 mmHg et/ou PAD < 90 mmHg.

Cette attitude est confirmée dans l'étude HOPE 3 lorsque le RCV est modéré (257). Lorsque le RCV est élevé ou chez le coronarien avéré une méta analyse de 21128 patients a trouvé une réduction des AVC de 60% pour une baisse de la PA de 10/5 mmHg pour la PAS/PAD (210).

Il est recommandé d'encourager les personnes qui présentent une PA normale haute à adopter des règles hygiéno-diététiques pour baisser les chiffres tensionnels et de ne pas initier le traitement pharmacologique si le RCV est faible ou modéré.

Si le RCV est très élevé, il est suggéré d'initier le traitement pharmacologique pour un patient avec PA normale haute et une monothérapie pourrait suffire.

Recommandation 5 : Initiation du traitement de l'HTA	Classe	Niveau d'évidence
L'initiation rapide du traitement pharmacologique chez les patients avec HTA grade 2 ou 3, quel que soit le niveau du risque cardiovasculaire, concomitante à l'initiation des mesures hygiéno-diététiques est recommandée.	I	A
Chez les patients avec HTA grade 1 :	II	B
- Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées pour normaliser la PA.		
- Chez un patient à risque cardiovasculaire faible ou modéré et sans atteinte des organes cibles, lorsque les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes, le traitement pharmacologique est initié au bout de 3 à 6 mois.	I	A
- Chez un patient à risque cardiovasculaire élevé ou très élevé, le traitement pharmacologique doit être initié rapidement de façon concomitante aux mesures hygiéno-diététiques.	I	A
Chez les patients avec pression artérielle normale haute (130–139/85–89 mmHg) :	I	A
- Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées.		
- Le traitement médicamenteux est à envisager lorsque le risque cardiovasculaire est très élevé.	IIb	A

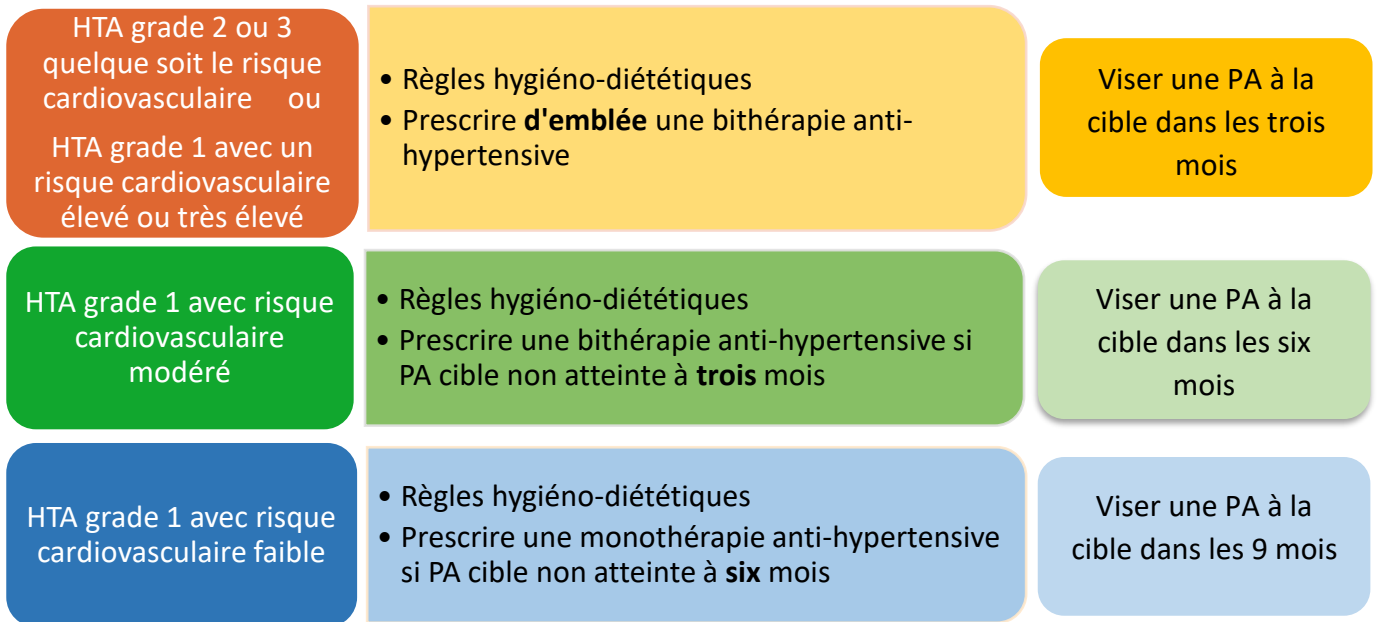


Figure 3. Stratégie d'initiation du traitement pharmacologique de l'hypertension artérielle

7.4 Cible thérapeutique pour un patient hypertendu

La PA cible dépend de l'âge, des comorbidités et de la tolérance au traitement.

Des études ont montré qu'une baisse de la PAS < 120 mmHg augmente l'incidence des événements cardiovasculaires et le taux de mortalité (261–263). C'est le phénomène de la courbe en J rapporté dans l'étude **SPRINT** : essai contrôlé randomisé qui a inclus des patients hypertendus âgés de plus de 50 ans à risque cardiovasculaire élevé, dont 25% avaient plus de 75 ans. Les patients diabétiques et les patients ayant un antécédent d'AVC ont été exclus de l'étude. Deux groupes ont été comparés : le premier groupe (traitement intensif) avait pour objectif tensionnel une PAS < 120 mmHg et le deuxième groupe (traitement conventionnel) avait pour objectif une PAS < 140 mmHg. Cette étude a été interrompue après 3,26 ans de suivi du fait d'un plus faible taux de mortalité cardiovasculaire dans le groupe traitement intensif. Le résultat principal était une diminution de l'ensemble des complications cardiovasculaires de 25% et de la mortalité totale de 27%. La principale complication prévenue était l'insuffisance cardiaque alors que la prévention des AVC et des IDM n'a pas atteint le seuil de significativité. Cependant, le taux des événements indésirables liés au traitement était significativement plus élevé dans le groupe traitement intensif (54).

Deux méta-analyses récentes ont fourni des informations concernant la cible thérapeutique de la PAS et la PAD sous traitement antihypertenseur.

* La première méta analyse a comparé différents niveaux de PA cible : pour la PAS cible, 3 niveaux ont été comparés <130, 130-139, 140-149 mmHg et pour la PAD cible, 2 niveaux ont été comparés <80, et 80-89 mmHg.

Résultat : une baisse du risque relatif de tous les événements cardiovasculaires y compris le taux de mortalité dans le groupe ayant une PAS cible entre 130-139 mmHg avec des effets bénéfiques similaires pour les patients ayant une PAS cible <130 mmHg.

Pour la PAD cible, une réduction du taux des événements cardiovasculaires plus importante dans le groupe ayant une PAD < 80 mmHg par rapport à l'autre groupe.

Néanmoins, le nombre d'effets indésirables était plus important avec l'intensification des médicaments (264).

* La deuxième méta analyse a montré que chaque réduction de la PAS de 10 mmHg au-dessous de 160 mmHg est associée à une baisse du taux des événements cardiovasculaires.

Ce bénéfice est constant quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire y compris les patients ayant des antécédents de diabète, AVC, maladie cardiovasculaire, néphropathie chronique.

Cependant, moins de 50% des patients sous traitement antihypertenseur atteignent l'objectif de PAS < 140 mmHg (19).

Recommandation 6 : Cible thérapeutique	Classe	Niveau d'évidence
La PAS cible dépend de l'âge :		
- Pour les patients âgés de moins de 65 ans : la PAS cible recommandée est entre 120–129 mmHg (sauf en cas de MRC : PAS = 130-139 mmHg)	I	A
- Pour les patients âgés de 65 ans et plus : la PAS cible recommandée est entre 130–139 mmHg	I	C
La PAD cible recommandée est entre 70 à 79 mmHg quel que soit l'âge et quelques soient les comorbidités associées.	Ila	B

PAD : pression artérielle diastolique, PAS : pression artérielle systolique, MRC : maladie rénale chronique

Quelles sont les cibles de PA à atteindre en MAPA et en Automesure ?

Aucun essai clinique randomisé (ECR) n'a utilisé la MAPA ou l'automesure à domicile pour guider le traitement de l'HTA. Ainsi, les cibles en MAPA et en automesure sont basées sur l'extrapolation à partir de données d'observation. Il convient de noter que :

- Dans les études de population, la différence entre les niveaux de PA en consultation et hors du cabinet médical diminue à mesure que la PA de consultation diminue, jusqu'à un niveau d'environ 115-120/70 mmHg, auquel cas les valeurs de PA moyenne de consultation et à la MAPA sur 24 h sont généralement similaires (38,265).
- Chez les patients traités, une PAS cible de consultation de 130 mmHg pourrait donc correspondre à une PAS moyenne sur 24 h légèrement inférieure, soit environ 125 mmHg (Tableau 17).

Tableau 17 : Corrélation des chiffres de pression artérielle en consultation et en ambulatoire (266)

PA en consultation (mmHg)	Automesure à domicile (mmHg)	MAPA diurne (mmHg)	MAPA nocturne (mmHg)	MAPA 24h (mmHg)
120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

7.5 Les combinaisons dans le traitement de l'hypertension

Peu d'études ont comparé directement des bithérapies d'emblée. Dans la plupart des essais, le traitement a été initié par une monothérapie dans l'un ou l'autre des bras, la 2^{ème} molécule étant rajoutée, généralement dans un mode non randomisé, selon un algorithme de traitement prédéfini.

La plupart des études ayant comparé les bithérapies au placebo ont démontré un bénéfice significatif sur les ECV majeurs (236,267).

Les essais comparant différentes bithérapies n'ont pas démontré de différences significatives d'une association par rapport aux autres quant à la survenue d'ECV ou d'AVC. Les seules exceptions sont les études LIFE (268) et les études ASCOT (269) où respectivement l'association ARA2-diurétique et ICa-IEC se sont montrées supérieures à l'association bêtabloquants -diurétique dans la réduction des ECV.

La prescription de bêtabloquants suivis de diurétiques ou de diurétiques suivis de bêtabloquants n'a pas été associée à une réduction d'ECV (syst China (270), CAPPP (271), ALLHAT (236), NORDIL (283)). La combinaison bêtabloquants-diurétique a été significativement plus efficace que le placebo dans deux essais (STOP hypertension (273), SHEP (274)). L'association bêtabloquants-diurétique peut entraîner un plus grand nombre de nouveaux cas de diabète chez les personnes à haut risque, par rapport à d'autres combinaisons.

Une combinaison rarement utilisée de diurétiques THZ et d'un épargneur potassique (amiloride) était équivalente aux ICa (250,275) et a été associée à moins d'effets indésirables métaboliques par rapport au THZ seul (moins d'hypokaliémie et d'intolérance au glucose).

Trois essais ont comparé « head to head » l'association d'un IEC ou ARA2 avec un ICa, à d'autres associations. Dans l'étude ACCOMPLISH (214), la combinaison IEC-ICa était supérieure au même IEC en association avec un THZ pour prévenir les principaux effets CV, malgré l'absence de différence apparente sur les chiffres tensionnels entre les deux bras (214).

Cette constatation n'a pas été confirmée avec l'étude COLM (276) où l'Olmesartan associé à un ICa a été comparé au même ARA2 associé à un diurétique chez les hypertendus japonais âgés.

Sur la base des résultats des ECR et des méta-analyses récentes, et des preuves de l'efficacité de la réduction de la PA, les médicaments de cinq principales classes peuvent, en principe, être combinés entre elles, sauf pour l'IEC et les ARA2, dont l'utilisation concomitante est contre-indiquée.

Nous recommandons que le traitement de l'HTA soit de préférence basé sur la combinaison d'un IEC ou d'un ARA2 avec un Ica et/ou un diurétique de type thiazide/thiazide like. Ces combinaisons sont désormais largement disponibles en un seul comprimé et en plusieurs doses, ce qui facilite la prescription et la titration des doses.

Les IEC ou ARA2 combinés à un ICa ou un diurétique de type thiazidique sont complémentaires car ces deux dernières classes activent le SRA. Ces combinaisons limiteront également les effets indésirables potentiels de la monothérapie par diurétique ou par ICa, réduisant ainsi le risque d'hypokaliémie dû aux diurétiques et le risque d'œdème périphérique dû aux ICa.

D'autres combinaisons, telles que ICa et diurétique, ont également des preuves dans des essais cliniques randomisés en faveur de leur utilisation (270,272). Ces dernières sont beaucoup moins disponibles en comprimés combinés et n'incluent pas le blocage du système Rénine-Angiotensine, qui pourrait être non souhaitable chez certains profils de patients.

Les bêtabloquants en combinaison doivent être utilisés de préférence lorsqu'il existe une indication

clinique spécifique pour leur utilisation (par exemple, chez les patients symptomatiques d'angor, les patients nécessitant un contrôle du rythme cardiaque, post-IDM, insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection réduite, et comme alternative aux IEC ou ARA2 chez les jeunes femmes hypertendues qui envisagent une grossesse).

Tableau 18 : Combinaisons des médicaments utilisées dans une approche intégrée ou randomisée (combinaisons versus placebo ou monothérapie)

Etude	Comparateur	Population	Différence en PAS (mmHg)	Réduction du RR (%)
IEC et diurétiques				
PROGRESS (277)	Placebo	Antécédent d'AVC ou d'AIT	-9	-28% AVC (p < 0,001)
ADVANCE (278)	Placebo	Diabète	-5,6	-9% évènements micro/macrovasculaire (p=0.04)
HYVET (279)	Placebo	Hypertendus, ≥80 ans	-15	-34% ECV (p < 0,001)
ARA 2 et diurétiques				
SCOPE (280)	Diurétique +Placebo	Hypertendu, ≥70 ans	-3,2	-27% ECV (p < 0,01)
ICa et diurétiques				
FEVER (281)	Placebo			
IEC et Ica				
Syst Eur (282)	Placebo	Sujets âgés avec HTA systoliques isolées	-10	-31% ECV (p < 0.001)
Syst China (283)	Placebo	Sujets âgés avec HTA systoliques isolées	-9	-37% ECV (p < 0.004)
Beta bloquants et diurétiques				
Coope and Warrender (284)	Placebo	Sujets âgés hypertendus	-18	AVC : -42% (p < 0,03)
SHEP (285)	Placebo	Sujets âgés avec HTA systoliques isolées	-13	AVC : -36% (p < 0.001)
STOP H (286)	Placebo	Sujets âgés hypertendus	-23	Différence non significative des ECV
STOP H2 (287)	IEC ou Traitement antihypertenseur conventionnel	Hypertendus	0	Différence non significative des ECV
Combinaison de deux Antagonistes du SRAA (IEC+ARA2) ou (SRAA- + inhibiteur renine)				
ONTARGET (288)	IEC ou ARA2	Patients à haut risque CV		Plus d'évènements rénaux
ALTITUDE (196)	IEC ou ARA2	Patients diabétiques à haut risque CV		Plus d'évènements rénaux

ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, AIT : Accident ischémique transitoire, AVC : Accident vasculaire cérébral, ECV : Evènements cardiovasculaires, ICa : Inhibiteur calcique, IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion, PAS : Pression artérielle systolique, RR : Risque relatif

Tableau 19 : Etudes comparant des combinaisons médicamenteuses de traitements antihypertenseurs dans une approche intégrée ou de façon randomisée (combinaisons versus autres combinaisons)

Etude	Comparateur	Population	Différence en PAS (mmHg)	Réduction du RR (%)
IEC et diurétiques				
CAPPP (271)	bêtabloquants + diurétiques	Hypertendus	+3	+5% ECV (NS)
ACCOMPLISH (289)	IEC + ICa	Hypertendus avec FDR	+1	+21% ECV (p < 0,001)
ARA 2 et diurétiques				
LIFE (290)	bêtabloquants + diurétiques	Hypertendus avec HVG	-1	-26% AVC (P < 0.001)
ICa et diurétiques				
ELSA (291)	bêtabloquants + diurétiques	Hypertendus	0	Différence NS pour les ECV ou AVC
CONVINCE (292)	bêtabloquants + diurétiques	Hypertendus + FDR	0	ECV (différence NS)
VALUE (289)		Patient à haut risque CV	-2,2	-3%ECV (p=NS)
COPE (293)	ICa + bêtabloquants	Hypertendus	+0,7	Différence NS pour les ECV ou AVC
IEC et ICa				
NORDIL (294)	bêtabloquants + diurétiques	Hypertendus	+3	Différence NS pour les ECV
INVEST (295)	bêtabloquants + diurétiques	Hypertendus avec Maladie coronaire	0	Différence NS pour les ECV
ASCOT (296)	bêtabloquants + diurétiques	Hypertendus avec FDR	-3	-16% ECV (p < 0,001)
ACCOMPLISH (297)	IEC + diurétiques	Hypertendus + FDR	-1	-21% ECV (p < 0,001)
Béta Bloquant et diurétiques				
CAPP (271)	IEC + diurétiques	Hypertendus	+3	-5% ECV (p=NS)
LIFE (290)	ARA2 + diurétiques	Hypertendus + HVG	+1	-26% AVC (p < 0,001)
ALLHAT (298)	IEC + bêtabloquants	Hypertendus+ FDR	-2	Différence NS pour les ECV
ALLHAT (298)	ICa + bêtabloquants	Hypertendus + FDR	-1	Différence NS pour les ECV
CONVINCE (299)	ICa + diurétiques	Hypertendus +FDR	0	Différence NS pour les ECV
NORDIL (300)	ICa + IEC	Hypertendus	-3	Différence NS pour les ECV
INVEST (301)	ICa + IEC	Hypertendus + coronaropathie	0	Différence NS pour les ECV
ASCOT (296)	ICa + IEC	Hypertendus + FDR	+3	+16% ECV (p < 0.001)
bêtabloquants et ICa				
COPE (302)	ARA2 + Ica	Hypertendus	+0.8	Différence NS pour les ECV/AVC
ARA 2 et ICa				
COPE (302)	ICa + diurétiques	Hypertendus	-0,7	Différence NS pour les ECV/AVC
COPE (302)	ICa + bêtabloquants	Hypertendus	-0,8	Différence NS pour les ECV/AVC
COLM (303)	ARA2 + diurétiques	Sujets âgés hypertendus	0	Hypertendus

ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, AIT : Accident ischémique transitoire, AVC : Accident vasculaire cérébral, bêtabloquants : Bêtabloquant, ECV : Evènements cardiovasculaires, FDR : Facteur de risque CV, ICa : Inhibiteur calcique, IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion, NS : Non significatif, PAS : Pression artérielle systolique, RR : Risque relatif

7.6.1. Intérêt de la bithérapie initiale pour la plupart des patients

L'atteinte de la PA cible a été plus rapide avec les associations fixes que les introductions successives des monothérapies composant ces associations même si en définitive la cible atteinte est comparable une fois toutes les molécules associées (304,305).

Dans les sous études de VALUE, ALLHAT et ASCOT, l'équilibre atteint plus rapidement par la thérapie combinée initiale a été associé à une diminution de la mortalité et des ECV non fatals (306,307,269).

Pour atteindre la PA cible <130/80 mmHg, la plupart des patients auront besoin d'une thérapie combinée initiale, en particulier dans l'HTA de grade 2 ou 3, ou lorsque le risque CV est élevé ou très élevé.

Certains patients à risque faible ou modéré ayant une HTA de grade 1 peuvent atteindre leur objectif de PA avec la monothérapie, mais cela est peu probable lorsque la PAS initiale est > 150 mmHg car ceci nécessiterait une réduction de la PAS ≥ 20 mmHg. De plus, la possibilité de commencer avec une combinaison à faible dose de deux antihypertenseurs, même chez les patients hypertendus de grade 1 à risque faible à modéré, est soutenue par la réduction des ECV obtenus par la thérapie combinée dans l'essai HOPE-3 (257). La thérapie combinée initiale est plus efficace pour la baisse de la PA que la monothérapie, même une thérapie combinée à faible dose est généralement plus efficace qu'une monothérapie à dose maximale (308). Ceci est expliqué par le fait que la combinaison de médicaments ciblant plusieurs mécanismes, tels que le blocage du SRA ainsi que l'induction d'une vasodilatation et/ou d'une diurèse, réduit l'hétérogénéité de la réponse de la PA au traitement initial et donne une réponse plus forte que celle observée avec des doses croissantes de monothérapie (267).

Par ailleurs, il a été démontré que la bithérapie en tant que traitement initial est sûre et bien tolérée, avec peu ou pas d'augmentation du risque d'épisodes d'hypotension (309), même lorsqu'elle est administrée à des patients présentant une HTA de grade 1 (310) chez lesquels les événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement sont peu fréquents (225).

Bien qu'aucun ECR n'ait comparé les principaux ECV entre la thérapie combinée initiale et la monothérapie, les données d'études observationnelles suggèrent que le délai nécessaire pour atteindre le contrôle de la PA est un déterminant important du pronostic clinique, en particulier chez les patients à risque élevé, chez lesquels un délai plus court de contrôle de la PA est associé à un risque plus faible (311). De plus, le pourcentage de patients hypertendus contrôlés à 1 an de traitement est plus élevé en cas de bithérapie initiale que de monothérapie initiale (309,312).

Chez les patients présentant une PA normale haute et un risque CV élevé ou chez les patients âgés fragiles, l'initiation du traitement par monothérapie peut être appropriée chez les premiers car seule une petite réduction de la PA peut être nécessaire pour atteindre l'objectif de la PA, et chez les seconds parce que la sensibilité du baroréflexe des patients âgés est fréquemment altérée et le risque d'hypotension est plus important.

7.6.2. Association thérapeutique à trois médicaments (trithérapie)

Une bithérapie contrôlerait la PA chez environ les deux tiers des patients (309). Pour le reste des patients, l'option logique est d'associer un 3^{ème} médicament : généralement un antagoniste des récepteurs du SRA (IEC ou ARA2), un calcium bloqueur et un diurétique. Cette trithérapie devrait contrôler la PA chez plus de 80% des patients (313,314).

La trithérapie d'emblée n'est pas recommandée dans le traitement de l'HTA.

7.6.3. Rationnel de la combinaison fixe

L'association fixe versus l'association libre de deux antihypertenseurs ou plus, outre une meilleure observance, elle offre les avantages de la simplicité du traitement, une meilleure tolérance et augmente le taux de contrôle de la PA (312,315).

Cette pratique est étayée par des données provenant d'études récentes utilisant diverses méthodes d'évaluation de l'adhésion thérapeutique, notamment la quantification des médicaments antihypertenseurs dans l'urine et le sang, ainsi que des estimations telles que le comptage des pilules ou le renouvellement des ordonnances, qui, bien qu'elles soient des méthodes indirectes, permettent d'évaluer l'adhésion thérapeutique (316,317). Ces études ont montré sans équivoque une relation inverse entre le nombre de comprimés pris par le patient et la probabilité d'adhésion thérapeutique.

Les associations d'antihypertenseurs avec d'autres molécules de prévention du risque cardiovasculaire tel que les statines ou l'aspirine (polypill) permettent d'améliorer l'adhésion des patients à haut risque cardiovasculaire (318–320). La stratégie de la prescription médicamenteuse dans l'HTA se résume dans la figure 4.

Recommandation 7 : Stratégie médicamenteuse	Classe	Niveau d'évidence
Les familles anti-hypertensives IEC, ARA 2, bêtabloquants, Inhibiteurs calciques et diurétiques (thiazidiques, chlorthalidone et indapamide) sont considérées majeures. Elles ont démontré une réduction efficace des chiffres tensionnels et des événements cardiovasculaires, elles sont la base de la stratégie thérapeutique de l'HTA.	I	A
Une monothérapie initiale est recommandée chez les patients très âgés (≥ 80 ans) et les patients ayant une HTA grade 1 avec faible risque cardiovasculaire (321,322).	I	A
Une bithérapie initiale est recommandée chez les patients âgés de moins de 80 ans ayant une HTA grade 2 ou 3 quel que soit le risque cardiovasculaire ou une HTA grade 1 à risque élevé à très élevé. Les combinaisons préférées sont un bloqueur du SRA (IEC, ARA2) associé à un diurétique ou à un inhibiteur calcique. D'autres combinaisons parmi les 5 classes thérapeutiques majeures peuvent être envisagées en première intention.	I	A
Il est recommandé d'associer les bêtabloquants avec une autre classe anti-hypertensive majeure en cas d'indication spécifique : post IDM, insuffisance cardiaque, contrôle du rythme.	I	A
En cas de bithérapie prescrite, il est recommandé d'utiliser une association fixe.	I	A
Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint avec une bithérapie à faible dose, il est recommandé de rajouter une 3ème molécule pour atteindre une triple association bloqueuse du SRA, ICa et diurétique, si possible en une association fixe.	I	A
Lorsqu'une trithérapie pleine dose n'est pas suffisante pour atteindre l'objectif thérapeutique, il est recommandé de rajouter la spironolactone si bien tolérée ou un autre diurétique comme l'amiloride ou majorer les doses de diurétiques ou associer un bêtabloquant ou un alpha bloquant ou un antihypertenseur central.	I	B
L'association d'un IEC et d'un ARA2 n'est pas recommandée.	III	A

ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2, ICa : Inhibiteur calcique, IDM : Infarctus du myocarde, IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion, HTA : Hypertension artérielle, SRA : Système Rénine Angiotensine

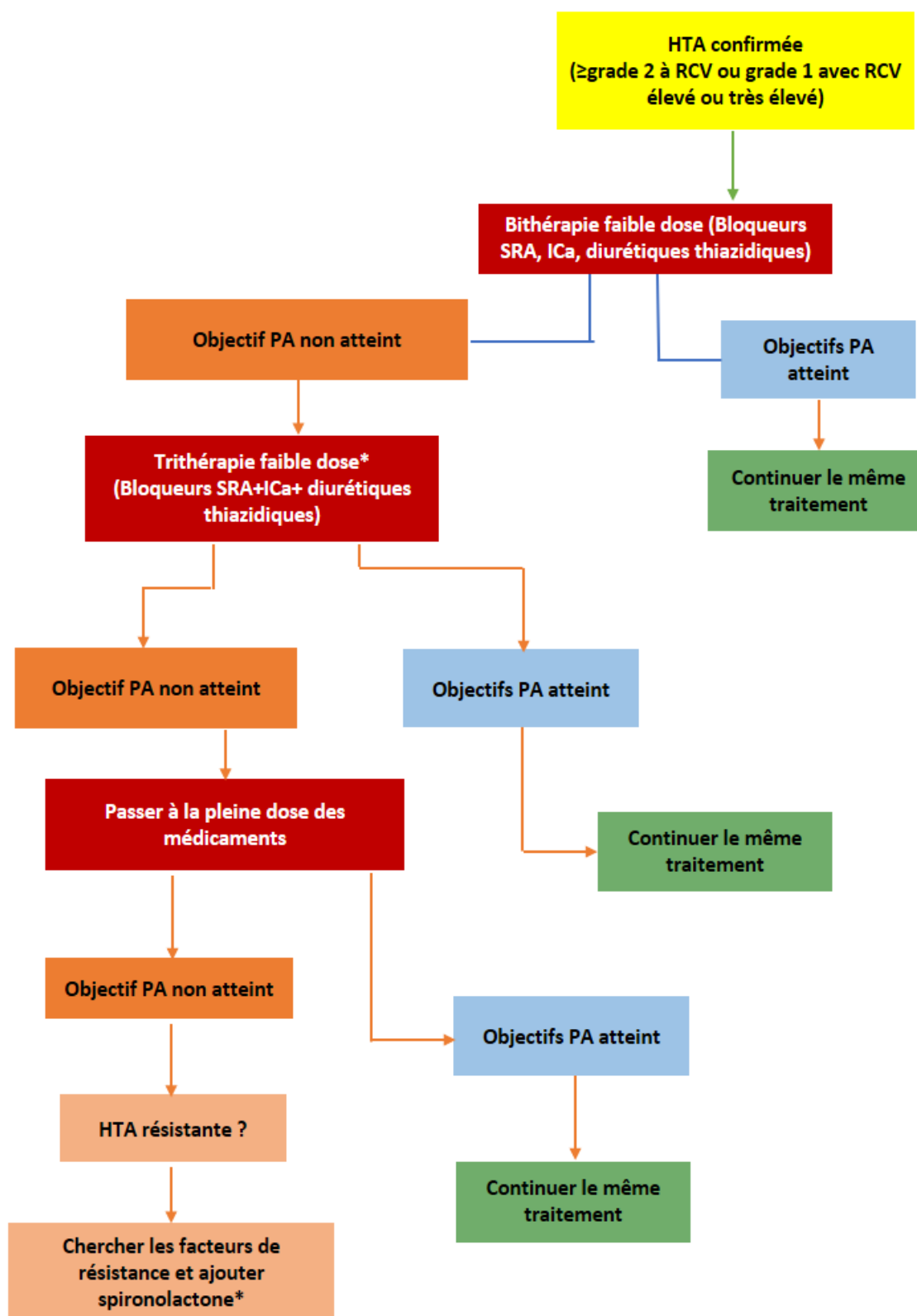


Figure 4. Stratégie de la prescription médicamenteuse dans l'HTA

* Ou un autre diurétique comme l'amiloride ou majorer les doses de diurétiques ou associer un bêtabloquant ou un alpha bloquant ou un antihypertenseur central

HTA : Hypertension artérielle, PA : Pression artérielle, RCV : Risque cardiovasculaire

8. Les urgences hypertensives

Les urgences hypertensives sont définies comme une HTA grade 3 avec atteinte aiguë d'organe cible (figure 5). Le pronostic des urgences hypertensives est sévère en l'absence de traitement avec une létalité à un an de 79% (323). La survie médiane est de 10,4 mois si l'urgence n'est pas traitée.

La gravité tient plus à la rapidité d'élévation de la PA qu'au niveau de pression lui-même.

Les urgences hypertensives sont rarement liées à l'absence de traitement d'une situation chronique, des facteurs favorisants sont souvent initiateurs de cette situation et sont à identifier en vue de les corriger.

Les urgences hypertensives comprennent :

1. L'HTA maligne est caractérisée par une HTA sévère habituellement (grade 3) associée à des modifications du fond d'œil à type d'œdème papillaire ou d'hémorragies en flammèches, d'une micro angiopathie thrombotique (MAT) (avec coagulation intra vasculaire disséminée) et peut être associée dans 15% des cas à une encéphalopathie (324), à une poussée d'insuffisance cardiaque et à une insuffisance rénale aiguë.
La lésion histologique caractéristique est une nécrose fibrinoïde artériolaire au niveau des vaisseaux du rein, de la rétine et du cerveau.
Le terme « maligne » est lié à la sévérité du pronostic de cette hypertension si elle n'est pas traitée (325–328).
2. L'hypertension sévère associée à d'autres situations cliniques nécessitant une réduction urgente des chiffres tensionnels telles que la dissection aortique, IDM ou poussée d'insuffisance cardiaque.
3. L'HTA sévère du phéochromocytome.
4. L'HTA gravidique ou prééclampsie.

La baisse immédiate de la PA vise à limiter l'AOC. Une baisse brutale peut toutefois déséquilibrer la régulation artérielle locale en particulier cérébrale et provoquer une ischémie d'organe.

Le traitement doit être intraveineux pour une rapidité d'action et une titration de l'effet. Le traitement oral est déconseillé.

Une élévation de la PA avec des chiffres $\geq 180/110$ mmHg sans AOC correspond à une poussée hypertensive, souvent en rapport avec un arrêt ou inobservance du traitement ou un écart de régime, elle ne nécessite pas d'hospitalisation ni de traitement intraveineux, mais uniquement une restitution ou intensification du traitement oral, une gestion de l'anxiété et une programmation rapide d'une consultation en vue d'une éducation et une révision du schéma thérapeutique.

Il n'existe pas de preuve d'effet sur la morbi-mortalité des traitements des urgences hypertensives (l'argument éthique ne permet pas de mener des études randomisées) (329).



Figure 5 : Les urgences hypertensives

Recommandations 8 : Conduite à tenir devant les urgences hypertensives	Classe	Niveau
Pour les patients se présentant pour une urgence hypertensive une hospitalisation avec monitoring continu de la PA, évaluation de l'atteinte d'organes cibles et administration de traitement antihypertenseur intraveineux est nécessaire.	I	A
La PA systolique doit être réduite avec prudence de 25% durant la première heure. Puis à 160/100 mmHg dans les 2 à 6 heures suivantes. La cible thérapeutique doit être atteinte au bout de 24 à 48 heures	I	A
<p>Pour les patients avec une prééclampsie, une éclampsie ou une crise aigüe de phéochromocytome, la PA systolique doit être abaissée à moins de 140 mmHg durant la première heure.</p> <p>Pour les patients avec dissection aortique, la PA systolique doit être abaissée à moins de 120 mmHg à la première heure.</p>	I	A

Il n'existe pas de preuve par des études randomisées de la supériorité d'une molécule en ce qui concerne les événements cliniques. Deux études ont montré la rapidité d'action de la nicardipine en comparaison avec le labétolol. Le choix se fait en éliminant les contre-indications, en tenant compte de la situation clinique, la cible tensionnelle et l'AOC (*Tableau 20* et *Tableau 21*).

La nicardipine est utilisée de première intention dans la majorité des urgences hypertensives. Elle est toutefois contre-indiquée en cas de sténose aortique serrée. Le dinitrate d'isosorbide est utilisé de première intention uniquement en cas d'infarctus du myocarde ou d'œdème aigu du poumon. Une prémédication sublinguale pendant le transport en cas d'œdème pulmonaire ou patchs cutanés est possible. L'hydralazine est utilisée dans l'éclampsie mais la réponse aléatoire et prolongée n'en fait pas une molécule de choix pour les autres urgences hypertensives.

L'énalapril reste une alternative possible mais il est à éviter en cas de syndrome coronarien aigu, et est contre-indiqué en cas de grossesse et de sténose bilatérale des artères rénales.

Le labétalol est préféré en cas d'insuffisance rénale terminale, dans les situations hyperadrénergiques, mais contre-indiqué en cas d'obstruction bronchique et de bloc auriculo-ventriculaire de haut degré

- ✓ L'esmolol préconisé dans les hypertensions péri-opératoires et les dissections aortiques n'a pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en Tunisie
- ✓ La phentolamine indiquée dans les syndromes catécholergiques n'a pas l'AMM en Tunisie.

Tableau 20 : Médicaments des urgences hypertensives :

Molécule	Doses usuelles	Début d'action	Durée d'action	Commentaires
Nicardipine	5-15 mg/h IV Augmentation de 2,5 mg/h toutes les 5 min	5-10 min	15-30 min, peut dépasser 4 h	Contre-indiquée en cas de sténose aortique Pas d'adaptation de dose requise chez le sujet âgé
Enalapril	1,25-5 mg Répéter toutes les 6 h IV	15-30 min	6-12 h	Contre-indiqué en cas de grossesse, d'infarctus du myocarde ou de sténose bilatérale des artères rénales Délai de début d'action long (15mn) et titration difficile avec effet peu prédictible
Hydralazine (n'a pas l'AMM en Tunisie)	10-20 mg IV Répéter toutes les 6h	10-20 min IV 20-30 min IM	1-4 h IV 4-6h IM	Délai de début d'action long (10-30 mn) et titration difficile avec effet peu prédictible et longue durée d'action
Dinitrate d'isosorbide	2-20 mg/h IV	3-5 min	1h	Utilisé en cas d'infarctus du myocarde ou d'œdème aigu du poumon. Prudence en cas d'infarctus inférieur
Labétalol (n'a pas l'AMM en Tunisie)	0,3-1 mg/Kg (maximum 20 mg) IV lente toutes les 10 min Perfusion 0,1-1 mg/kg/j jusqu'à 3 mg/h Ne pas dépasser une dose cumulée de 300 mg toutes les 4-6h.	5-10 min	3-6 h	Contre-indiqué en cas d'obstruction bronchique, d'insuffisance cardiaque aiguë, ou de bloc auriculo-ventriculaire de haut degré

Tableau 21 : Indications des traitements pharmacologiques des urgences hypertensives

Comorbidité	Médicaments préférés	Remarques
Dissection aigüe de l'aorte	Labétolol	Nécessité de baisse rapide de PAS < 120 mmHg en moins de 20 mn Les bêtabloquants doivent précéder une éventuelle utilisation de vasodilatateurs pour prévenir une éventuelle tachycardie réflexe
Œdème aigüe du poumon	Dinitrate d'isosorbide	Les bêtabloquants sont contre-indiqués
Syndrome coronarien aigüe	Dinitrate d'isosorbide, labétolol (n'a pas l'AMM en Tunisie), nicardipine	La prise d'inhibiteurs 5- phosphodiesterase concomitante contre-indique l'utilisation des dérivés avec risque d'hypotension profonde. De même il faut les éviter en cas d'infarctus étendu au ventricule droit. Les bêtabloquants sont contre- indiqués si un œdème aigüe du poumon, une bradycardie < 60 bpm, un bloc de haut degré ou un bronchospasme sont associés au SCA.
Insuffisance rénale aigüe	Nicardipine	
Eclampsie et prééclampsie	Hydralazine, Nicardipine, labétolol	La PAS doit être abaissée rapidement L'Enalaprilate est contre-indiqué
Hypertension péri-opératoire (≥160/90mmHg ou augmentation de 20% par rapport à la valeur pré-opératoire et qui persiste ≥ 15 mn)	Nicardipine (Esmolol n'a pas l'AMM)	Survient souvent durant l'induction anesthésique et l'intubation trachéale
Décharge sympathique aigüe (phéochromocytome, post endartériectomie carotidienne)	Nicardipine	Nécessite une baisse rapide de la PA
Accident vasculaire cérébral	Nicardipine	Si PAS et/ou PAD ≥220/120mmHg, baisse de 15% de la PA à la première heure PA

AMM : Autorisation de mise sur le marché

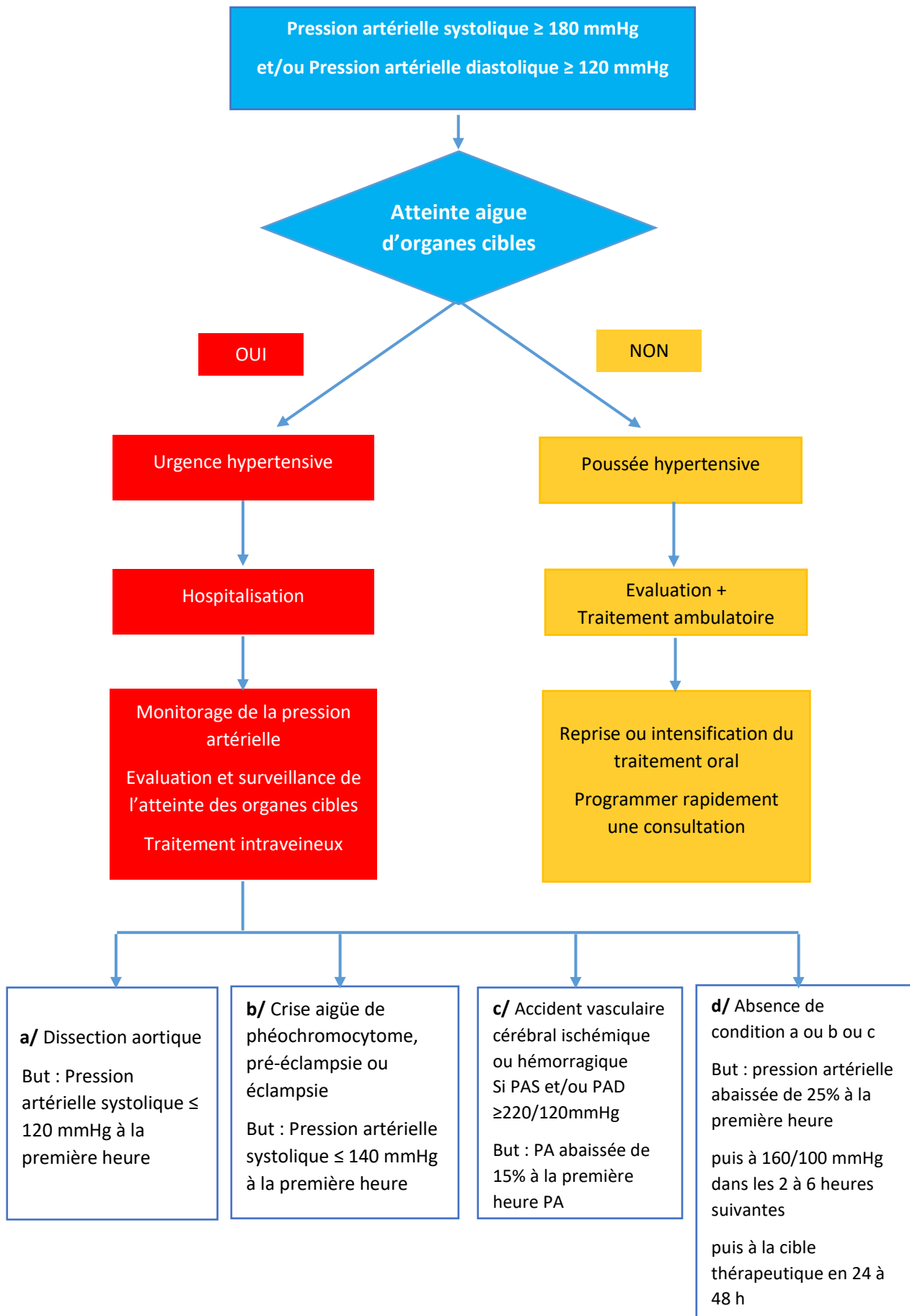


Figure 6 : Prise en charge des urgences hypertensives

9. HTA dans les groupes particuliers

9.1. HTA et diabète

L'HTA, l'hypertension masquée et l'absence de baisse nocturne des chiffres de PA sont fréquentes chez les patients diabétiques (330).

En plus de la mesure ponctuelle de la PA en consultation, la MAPA est utile en particulier chez les sujets diabétiques ayant une PA normale haute et/ou une AOC et au cours de la surveillance du traitement (330). Il faut également chercher une hypotension orthostatique, fréquente en présence d'une neuropathie autonome d'origine diabétique dont il faut tenir compte dans le choix thérapeutique (331).

La baisse de la PA de 10 mmHg permet de réduire les complications micro et macro-vasculaires ainsi que la mortalité (244,332,331).

Il est recommandé d'atteindre une PAS \leq 130 mm Hg et une PAD \leq 80 mm Hg tant que le traitement est bien toléré. Une baisse de la PAS au-dessous de 120 mmHg ne réduirait pas plus le risque cardio-vasculaire (244,332,331).

Le traitement doit être instauré si la PA est \geq 140/90 mm Hg, toujours en association aux règles hygiéno-diététiques (244,264,331,333). Il est recommandé une bithérapie d'emblée associant un bloqueur du SRA et un inhibiteur calcique ou un THZ ou thiazidique like (244,140,334). Le traitement sera optimisé si les objectifs cibles de PA ne sont pas atteints.

En présence d'une hypotension orthostatique, l'utilisation d'un alpha bloqueur ou d'un antihypertenseur à action centrale n'est pas recommandée.

La combinaison d'un IEC et d'un ARA2 est contre indiquée (215,335,336).

Les nouvelles classes thérapeutiques dans le traitement du diabète type 2 (GLP1-RA et inhibiteur de SGLT2) ont des effets bénéfiques sur la PA médiés par un effet diurétique et réduisent le nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (337,338).

9.2. HTA et maladies rénales chroniques

L'HTA est un facteur de risque rénal majeur responsable de la progression de la MRC, et ce quelle que soit l'étiologie de la MRC. Chez les patients ayant une MRC, l'HTA résistante, l'HTA masquée et l'HTA nocturne sont fréquentes et sont corrélées à la baisse du DFGe, à un niveau d'albuminurie plus élevé ainsi qu'à un retentissement viscéral sévère lié à l'HTA (339,340).

Les effets de la baisse de la PA en présence d'une MRC ont fait l'objet de nombreuses méta-analyses (341–344,140,141,345). La corrélation entre la baisse de l'albuminurie et la prévention des maladies cardiovasculaires, n'a pas été résolue.

Les règles hygiéno-diététiques particulièrement la restriction du sodium sont instaurées systématiquement chez les patients hypertendus présentant une MRC associée. Le traitement pharmacologique est initié lorsque la PA est supérieure ou égale à 140/90 mmHg. Pour atteindre les objectifs tensionnels recommandés, l'association des classes anti-hypertensives est recommandée. Le traitement d'initiation doit comporter un bloqueur du SRA en association avec un inhibiteur calcique ou un diurétique. L'association de deux inhibiteurs du SRA est contre indiquée (345). Les diurétiques de l'anse devraient remplacer les diurétiques thiazidiques ou thiazidiques like lorsque le DFGe est $<30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$.

L'objectif tensionnel chez les patients hypertendus ayant une MRC est difficile à déterminer.

Les données actuelles (346–348) suggèrent que pour les patients hypertendus ayant une MRC, l’objectif tensionnel est compris entre 130 et 139 mmHg pour la PAS et entre 80 et 89 mmHg pour la PAD. La restriction sodée pourrait être particulièrement efficace pour réduire la PA chez ces patients. Étant donné que la baisse de la PA est associée à une réduction de la perfusion rénale, la baisse tolérée du DFGe est comprise entre 10 à 20% par rapport au DFGe initial. Il est donc essentiel de surveiller attentivement le DFGe et l’ionogramme sanguin. Si le déclin du DFGe se poursuit et dépasse les seuils fixés, le traitement antihypertenseur doit être arrêté et la recherche d’une maladie réno-vasculaire sous-jacente est préconisée.

Recommandation 9 : Stratégies thérapeutiques pour le traitement de l’HTA au cours de la maladie rénale chronique (MRC)	Classe	Niveau d’évidence
Concernant les patients ayant une MRC d’origine diabétique ou non diabétique, si la PA est supérieure ou égale à 140/90 mmHg, il est recommandé d’instaurer les règles hygiéno-diététiques et d’initier un traitement pharmacologique antihypertenseur (341,342,349).	I	A
Concernant les patients ayant une MRC d’origine diabétique ou non diabétique <ul style="list-style-type: none"> • Il est recommandé d’abaisser la PAS à une valeur comprise entre 130 et 139 mmHg (341,342,349). • Le traitement pharmacologique doit être adapté en fonction de sa tolérance et de son impact sur la fonction rénale et l’équilibre électrolytique. 	I Ila	A C
Les bloqueurs du SRA sont plus efficaces que les autres classes anti-hypertensives pour réduire l’albuminurie et sont recommandés pour le traitement des patients hypertendus en présence de micro-albuminurie ou de protéinurie (346,348).	I	A
Une combinaison d’un bloqueur du SRA avec un inhibiteur des canaux calciques ou un diurétique ^a est recommandée comme traitement pharmacologique de première intention (140).	I	A
L’association de deux bloqueurs du SRA n’est pas recommandée (215).	III	A

PA = pression artérielle ; MRC = maladie rénale chronique ; SRA= système rénine-angiotensine ; PAS = pression artérielle systolique.

^aEn cas de eGFR<30 mL/min/1,73 m², éviter les diurétiques de type thiazide/thiazide like et envisager l'utilisation d'un diurétique de la circulation sanguine si nécessaire.

9.3. HTA et maladie coronarienne

La relation épidémiologique entre l'HTA et la cardiopathie ischémique (CI) est très forte (350). Dans un registre incluant 1 million de personnes, l'HTA était la première responsable (43%) des années de vie perdues par CI après l'âge de 30 ans.

Toute réduction de la PAS de 10 mmHg permet de réduire l'incidence de la cardiopathie ischémique de 17%. L'objectif thérapeutique chez les patients hypertendus avec CI reste discuté. En effet, une courbe en J est décrite entre les chiffres de PA et les complications cardiovasculaires (351–354). Une méta analyse (355) a montré qu'une PAS ≥ 140 mmHg et une PAD ≥ 80 mmHg étaient associées à un RCV majoré. De même qu'une PAS < 120 mmHg et une PAD < 70 mmHg.

Les artères coronaires étant perfusées en diastole, une analyse des patients revascularisés dans l'étude EPHEBUS trouve que la sur-morbidité liée à une PAD < 70 mmHg est retrouvée chez les patients non revascularisés (356).

Un objectif tensionnel $< 130/80$ mmHg est recommandé chez les patients hypertendus coronariens en évitant des chiffres $< 120/70$ mm Hg.

En post infarctus les bêtabloquants et les bloqueurs du SRA améliorent le pronostic. Chez les patients symptomatiques

d'angor, les bêtabloquants et les ICa sont préférés en raison de leur action anti angineuse.

Recommandation 10 : HTA et insuffisance coronaire	Classe	Niveau d'évidence
Chez les patients hypertendus coronariens, il est recommandé de :		
Chez les patients âgés de moins de 65 ans, viser une PAS ≤ 130 mmHg si bien tolérée mais pas < 120 mmHg	I	A
Chez les patients âgés de 65 ans et plus, viser une PAS entre 130 et 139 mmHg.	I	C
Une PAD < 80 mmHg mais pas < 70 mmHg	I	A
En post infarctus les bêtabloquants et les bloqueurs du SRA améliorent le pronostic.		
Chez les patients symptomatiques d'angor, les bêtabloquants et les ICa sont préférés en raison de leur action anti angineuse	I	A

9.4. HTA et insuffisance cardiaque ou hypertrophie ventriculaire gauche

L'HTA, par l'intermédiaire de l'hypertrophie ventriculaire gauche, de l'altération de la microcirculation et par la fibrose, est le principal facteur de risque de l'insuffisance cardiaque (11).

Le traitement de l'HTA a un impact majeur sur la réduction du RCV et du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, en particulier chez les patients âgés et très âgés (54,357,236). Cela a été observé avec les diurétiques, les bêtabloquants, les IEC ou les ARA2. Les ICa étant moins efficaces dans les essais comparatifs (358).

Le contrôle de la PA peut conduire à la régression de l'HVG, et donc à une réduction des événements cardiovasculaires et de la mortalité (136).

L'ampleur de la régression de l'HVG dépend de la masse ventriculaire gauche de base, de la durée du traitement, de la réduction de la PAS (359,360) et des médicaments utilisés: les ARA2, les IEC et les ICa

sont plus efficaces sur la régression de la HVG comparativement aux bêtabloquants (138) ou aux diurétiques.

Chez les patients hypertendus, une insuffisance cardiaque à FE réduite établie (FE < 40%), les IEC, les ARA2, les bêtabloquants et les antagonistes des récepteurs des minéralo-corticoïdes (par exemple la spironolactone et l'épléronone) sont tous efficaces pour réduire les ECV, tandis que pour les diurétiques, les preuves se limitent à une amélioration symptomatique. Si l'objectif tensionnel n'est pas atteint, un ICa dihydropyridinique peut être envisagé (247). Le sacubutril / valsartan est indiqué comme une alternative aux IEC ou ARA2 grâce à son effet antihypertenseur et son efficacité prouvée pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque à FE réduite (361).

Les ICa non dihydropyridiniques (diltiazem et verapamil), les alpha-bloquants et les agents à action centrale, tels que la moxonidine, ne doivent pas être utilisés.

La stratégie de traitement optimale pour les patients hypertendus avec insuffisance cardiaque à FE préservée n'est pas connue, mais la stratégie décrite ci-dessus pour les patients insuffisants cardiaques à FE réduite pourrait également être celle à adopter.

Recommandations 11 : HTA et insuffisance cardiaque et/ou hypertrophie ventriculaire gauche	Classe	Niveau d'évidence
Chez les patients hypertendus ayant une insuffisance cardiaque (avec une fraction d'éjection réduite ou préservée), un traitement antihypertenseur doit être considéré si la PA est $\geq 140/90$ mmHg (362).	IIa	B
Chez les patients ayant une insuffisance cardiaque à FE réduite, il est recommandé d'utiliser un IEC ou un ARA2 et un bêtabloquant, et/ou un diurétique et/ou un antagoniste des récepteurs des minéralo-corticoïdes si nécessaire (362).	I	A
Les ICa dihydropyridiniques peuvent être considérés si l'objectif tensionnel n'est pas atteint.	IIb	C
Chez les patients hypertendus ayant une insuffisance cardiaque (avec une fraction d'éjection réduite ou préservée) les valeurs cibles doivent être les mêmes (247).	IIa	B
Chez tous les hypertendus avec une hypertrophie ventriculaire gauche : • Il est recommandé de traiter avec un IEC ou un ARA2 en combinaison avec un ICa ou un diurétique • La pression artérielle systolique devrait être abaissée entre 120–130 mmHg (328,323).	I IIa	A B

ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, FE : Fraction d'éjection ventriculaire gauche, HTA : Hypertension artérielle, PA: Pression artérielle, Ica : Inhibiteur calcique, IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

9.5. HTA et fibrillation atriale

L'HTA prédispose aux arythmies cardiaques ventriculaires mais aussi et plus souvent à la FA (363–365) qui devrait être considérée comme une complication de la cardiopathie hypertensive (366).

Même la PA normale haute est associée à une incidence accrue de FA (367,368) et l'hypertension est la comorbidité la plus fréquente chez les patients en FA.

La FA majore le risque d'AVC et celui de l'insuffisance cardiaque chez le patient hypertendu. Elle nécessite la mise du patient sous anticoagulants, pour la prévention de l'AVC avec monitoring de son efficacité et du risque de saignement (369).

Le plus souvent les patients présentent une fréquence cardiaque élevée lors du passage en FA (369), la prescription des bêtabloquants et des ICa non dihydropyridiniques (diltiazem et verapamil) est recommandée comme traitement antihypertenseur chez ces patients.

Les ICa non dihydropyridiniques doivent être évités chez les patients qui présentent une altération de la fonction systolique du VG. Les bêtabloquants sont indiqués dans ces cas et peuvent être associés à la Digoxine pour assurer le contrôle de la fréquence cardiaque (369).

Chez les patients en insuffisance cardiaque, les bloqueurs du SRA (370), les bêtabloquants (371) et les minéralo corticoïdes (372) semblent prévenir la FA.

L'HTA n'est pas une contre-indication à l'anticoagulation mais elle augmente le risque de saignement intra-cérébral (364). Il est suggéré de garder le niveau tensionnel en dessous de 130/80 mmHg.

Les anticoagulants doivent être utilisés avec beaucoup de prudence en cas d'HTA non contrôlée. Des chiffres de PAS \geq 180 mmHg et /ou PAD \geq 100 mmHg imposent la baisse urgente des chiffres tensionnels.

Recommandations 12 : HTA et fibrillation atriale	Classe	Niveau d'évidence
Chez les patients en FA le dépistage de l'hypertension artérielle est recommandé.	I	C
Un bêtabloquant ou un ICa non dihydropyridinique doit être considéré parmi les antihypertenseurs si le contrôle de la FC est nécessaire.	Ila	B
La prévention des accidents ischémiques par anticoagulation efficace chez les patients hypertendus en FA est recommandée lorsque le score CHA ₂ DS ₂ VASC est \geq 2 chez l'homme et \geq 3 chez la femme.	I	A
La prévention des accidents ischémiques par anticoagulation efficace chez les patients en FA, doit être considérée, même si l'HTA est le seul facteur de sur risque d'accident embolique avec un score CHA ₂ DS ₂ VASC de 1.	Ila	B
L'anticoagulation doit être utilisée avec précaution chez les patients hypertendus. Des chiffres de PAS \geq 180 mmHg et /ou PAD \geq 100 mmHg imposent la baisse urgente des chiffres tensionnels.	Ila	B

FA : Fibrillation atriale, ICa : Inhibiteur calcique

9.6. HTA et accidents vasculaires cérébraux

9.6.1. Chez les patients avec accident vasculaire cérébral hémorragique

Dans une étude randomisée, les auteurs ont démontré que l'abaissement immédiat de la PA (dans les 6 h) à moins de 140/90 mmHg n'avait aucun bénéfice sur l'invalidité ou le décès à 3 mois (198), mais pourrait réduire l'expansion de l'hématome et améliorer la récupération fonctionnelle.

Une baisse plus importante de la PA n'avait aucun avantage sur le pronostic fonctionnel et était associée à plus d'événements indésirables essentiellement rénaux (20).

Ainsi, il n'est pas recommandé de baisser immédiatement la PA chez les patients atteints d'hémorragie intracérébrale aiguë.

En cas d'HTA sévère (PAS >220 mmHg), il a été démontré qu'une baisse aiguë de la PAS à moins de 180 mmHg permet une meilleure récupération fonctionnelle à 3 mois (198,199).

9.6.2. Chez les patients avec accident vasculaire cérébral ischémique (AVCI)

Des études observationnelles ont démontré un risque accru d'hémorragie intracérébrale chez les patients avec des chiffres tensionnels élevés et chez qui une thrombolyse a été indiquée (200,11).

Une méta-analyse a suggéré que la baisse de la PA dans la phase aigüe d'un AVCI n'avait aucun bénéfice en termes de mortalité et d'invalidité fonctionnelle (15,349).

Chez les patients dont la PAS ou la PAD est élevée (220 ou 120 mmHg, respectivement), un traitement antihypertenseur peut être instauré selon le jugement clinique du médecin, avec un objectif de réduire la PA de 15%, avec une surveillance étroite, les 24 premières heures après le début de l'AVCI (15,350,373,75).

Nous recommandons la reprise du traitement hypotenseur plusieurs jours après un AVCI, ou immédiatement après un AIT, pour les patients souffrant d'hypertension préalablement traités ou non traités, pour la prévention des AVC récurrents et d'autres événements cardio-vasculaires (313,31). Dans la récente étude Secondary Prevention of Small Subcortical : Strokes 3 study (375,376), il a été démontré que chez les patients ayant subi un AVCI récent, une baisse des chiffres tensionnels jusqu'à un objectif de PAS inférieur à 130 mmHg permettait de prévenir le risque d'AVC récurrent (22).

Le bénéfice de la prescription d'un traitement antihypertenseur dans la prévention des AVC a été largement démontré dans la littérature avec différents schémas thérapeutiques.

Les bêta-bloquants par rapport aux autres antihypertenseurs sont moins efficaces pour la prévention des AVC (377–379). Il est donc recommandé de ne pas prescrire les bêtabloquants de 1^{ère} intention dans la prévention des AVC sauf autres indications (380).

9.7. HTA et maladie vasculaire

9.7.1. Athérosclérose des carotides

La présence de plaques athéromateuses au niveau des carotides est associée à un risque élevé d'AVC et d'évènements cardio-vasculaires.

Peu d'études ont démontré l'effet bénéfique de différentes classes pharmacologiques d'antihypertenseurs sur les plaques athéromateuses au niveau des carotides. La comparaison des effets des différentes classes thérapeutiques n'est pas pertinente vu que les patients sont souvent sous plusieurs traitements antihypertenseurs.

La réduction de la PA permet de diminuer l'épaisseur intima-média et de retarder le processus athéromateux intimal (381,382).

Le traitement antihypertenseur doit être associé à des règles hygiéno-diététiques, à des statines et à une anti-agrégation plaquettaire. La prise en charge des patients hypertendus ayant une sténose carotidienne surtout bilatérale, reste non codifiée faute d'études. Une approche précautionneuse est recommandée lors de l'instauration d'un traitement antihypertenseur.

Il est recommandé de débiter par une monothérapie en surveillant étroitement la tolérance.

9.7.2. Artériosclérose et augmentation des résistances artérielles périphériques

L'augmentation des résistances artérielles périphériques associée à l'âge est un facteur déterminant pour augmenter la PAS et abaisser la PAD. La résistance artérielle est mesurée grâce à la vélocité pulsatile au doppler. Elle résulte des modifications structurales secondaires à l'artériosclérose au niveau des artères de gros calibre. Celles-ci induisent une perte de l'élasticité artérielle et une distension artérielle suite à la pression exercée sur la paroi artérielle. Ainsi, les antihypertenseurs permettent de diminuer les résistances artérielles et d'abaisser passivement la vélocité pulsatile. Des essais pharmacodynamiques (383) et des méta-analyses (384,385) ont suggéré que les inhibiteurs du SRA diminueraient la vélocité pulsatile à long-terme en diminuant la PA. Cependant, la supériorité de ces molécules par rapport à d'autres antihypertenseurs n'a pas été démontrée. De même, la baisse de survenue d'évènements CV à

long-terme en réduisant la résistance aortique suite seulement à la prise d'antihypertenseurs n'a pas été démontrée (386).

9.7.3. Artérite oblitérante des membres inférieurs

L'artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est habituellement une manifestation d'une athérosclérose avancée, corrélée à une atteinte de l'artère rénale (387), et est associée à un RCV très élevé (388). Les bêtabloquants n'avaient pas permis une amélioration des symptômes de claudication dans 2 méta-analyses (389,390), mais restent une alternative thérapeutique chez les patients hypertendus ayant une AOMI en cas d'indication spécifique pour leur utilisation. En présence d'une ischémie aiguë des membres, la réduction de la PA doit être progressive pour ne pas aggraver l'ischémie. Chez les patients ayant une AOMI, des règles d'hygiène de vie, notamment le sevrage tabagique, un traitement par statines et par des antiagrégants plaquettaires, doit être instauré (388).

9.8. HTA et grossesse

L'HTA pendant la grossesse touche 5 à 10% des grossesses dans le monde entier et reste une cause majeure de morbi-mortalité fœto-maternelle et néonatale. Les risques maternels comprennent le décollement placentaire, l'AVC, la défaillance multi-viscérale et la coagulation intravasculaire disséminée. Le fœtus présente un risque élevé de retard de croissance intra-utérin (25 %), de prématurité (27 %) et de décès intra-utérin (4 % des cas de prééclampsie) (391).

9.8.1 Définition et classification de l'hypertension pendant la grossesse

La définition de l'hypertension pendant la grossesse est basée sur les valeurs de la PA au cabinet. L'HTA est définie par PAS \geq 140 mmHg et/ou PAD \geq 90 mmHg (392,393) et est classée comme étant légère entre 140-159/90-109 mmHg ou grave si \geq 160/110 mmHg, contrairement à la classification classique de l'hypertension.

L'hypertension pendant la grossesse n'est pas une entité unique mais comprend :

- **L'hypertension préexistante** : elle précède la grossesse ou se développe avant 20 semaines de gestation, et persiste généralement pendant plus de 6 semaines après l'accouchement et peut être associée à une protéinurie.
- **L'hypertension gravidique** : se développe après 20 semaines de gestation et se résout généralement dans les 6 semaines suivant l'accouchement.
- **L'hypertension préexistante avec superposition à une hypertension gravidique** avec protéinurie.
- **La pré-éclampsie** : hypertension gravidique avec protéinurie ($>$ 0,3 g/24 h ou rapport albumine/créatinine urinaires \geq 30 mg/mmol). Elle est souvent associée à un retard de croissance fœtale dû à une insuffisance placentaire et c'est une cause fréquente de prématurité (394).
- **L'hypertension artérielle anténatale non classable** : ce terme est utilisé lorsque l'HTA est diagnostiquée pour la première fois après 20 semaines de gestation et qu'on ne sait pas si l'hypertension était préexistante. La réévaluation à la 6^{ème} semaine du post-partum permettra de distinguer l'HTA préexistante de l'HTA gravidique.

9.8.2 Mesure de la pression artérielle pendant la grossesse

Pendant la grossesse, la PA doit être mesurée en position assise. La mesure manuelle est la méthode de choix en cas de grossesse, car la mesure automatique a tendance à sous-estimer la PA et n'est pas fiable en cas de pré-éclampsie sévère.

La MAPA a une meilleure valeur pronostique que la mesure de la PA au cabinet en cas de grossesse (395). Elle permet d'éviter de traiter une hypertension blouse blanche. Elle est utile dans la prise en charge des femmes enceintes hypertendues à haut risque et les personnes souffrant de néphropathie diabétique ou hypertensive.

9.8.3 Explorations de l'HTA pendant la grossesse

- **Les examens de laboratoire de base recommandés pour le suivi des femmes enceintes :**

Chez les femmes hypertendues, les analyses d'urine, la NFS et l'hématocrite sont effectuées, les enzymes hépatiques, la créatininémie et l'uricémie (augmentation en cas de pré-éclampsie cliniquement évidente). L'hyperuricémie chez les femmes enceintes hypertendues identifie celles présentant un risque accru de complications fœto-maternelles (396).

Toutes les femmes enceintes doivent faire l'objet d'une évaluation de la protéinurie au début de la grossesse pour détecter une maladie rénale préexistante, pendant la seconde moitié de la grossesse, pour dépister la pré-éclampsie.

En cas de protéinurie $\geq 1+$ à la bandelette urinaire on doit compléter par la mesure du rapport albumine/créatinine urinaires et une valeur < 30 mg/mmol exclut de manière fiable la protéinurie pendant la grossesse (397).

- **L'échographie Doppler des artères utérines** (effectuée après 20 semaines de gestation) pourrait être envisagée pour détecter les femmes présentant un risque élevé de d'hypertension, de pré-éclampsie et de retard de croissance intra-utérine (398).

9.8.4 Prévention de l'hypertension et de la pré-éclampsie

Les femmes présentant un risque élevé ou modéré de pré-éclampsie doivent être conseillées de prendre 100-150 mg d'aspirine par jour entre la 12^{ème} et la 36^{ème} semaines d'aménorrhée (399).

- Les patientes à risque élevé de pré-éclampsie sont celles qui ont l'un des éléments suivants :
 - maladie hypertensive au cours d'une grossesse antérieure,
 - insuffisance rénale,
 - maladie auto-immune telle que le lupus érythémateux disséminé ou le syndrome des antiphospholipides,
 - diabète de type 1 ou de type 2,
 - HTA chronique.
- Les patientes à risque modéré de pré-éclampsie ont un ou plusieurs des éléments suivants :
 - première grossesse,
 - âge ≥ 40 ans.
 - intervalle de grossesse > 10 ans,
 - IMC ≥ 35 kg/m² à la première visite,
 - histoire familiale de pré-éclampsie,
 - grossesse multiple.

9.8.5 Gestion clinique de l'hypertension pendant la grossesse

- **Hypertension légère de la grossesse (PA : 140-159/90-109 mmHg).**

L'objectif du traitement médicamenteux de l'hypertension pendant la grossesse est de réduire le risque maternel ; toutefois, les molécules utilisées doivent être sans danger pour le fœtus.

Les avantages du traitement médicamenteux pour la mère et le fœtus en cas d'hypertension pendant la grossesse n'ont pas fait l'objet d'études approfondies. Nous disposons de données d'un seul essai utilisant l'alpha-méthyl dopa, réalisé sur 40 ans.

Une autre étude a suggéré qu'un contrôle plus strict ou moins strict de la PA pendant la grossesse n'a aucun impact sur la survenue d'effets indésirables périnataux et des complications maternelles graves (400).

La plupart des femmes souffrant d'une HTA préexistante et d'une fonction rénale normale n'auront pas d'HTA grave et présentent un faible risque de développer des complications pendant la grossesse. En effet, certaines de ces femmes peuvent être en mesure d'arrêter leurs médicaments au cours de la première moitié de la grossesse en raison de la chute physiologique de la PA. Malgré le manque de preuves, il est recommandé d'initier le traitement pharmacologique :

- a) Chez toutes les femmes présentant une élévation persistante de la PA $\geq 150/95$ mmHg
 - b) Chez les femmes souffrant d'HTA gravidique (avec ou sans protéinurie), d'HTA préexistante avec superposition de l'HTA gravidique, ou d'HTA avec AOC infraclinique, lorsque la PA est $\geq 140/90$ mmHg.
- Les femmes souffrant d'une hypertension préexistante peuvent poursuivre leur médicament antihypertenseur, mais les IEC, les ARA2 et les inhibiteurs directs de la rénine sont contre-indiqués en raison des effets néfastes sur le fœtus.

La méthyl dopa, le labétalol et les ICa sont les médicaments de choix.

Les bêta-bloquants peuvent induire une bradycardie fœtale ; par conséquent, si utilisés, leur type et leur dose doivent être soigneusement choisis. L'aténolol devrait être évité.

Le traitement diurétique est généralement évité parce que le volume plasmatique est réduit chez les femmes qui développent une pré-éclampsie.

Il n'existe pas de données permettant de définir la cible optimale de traitement de la PA. Néanmoins, pour des raisons pragmatiques, une PA cible $< 140/90$ est suggérée pour les femmes enceintes qui suivent une thérapie anti-hypertensive.

- **Hypertension sévère de la grossesse (160/110 mmHg).**

Il n'existe aucune définition convenue de l'hypertension sévère, avec des valeurs allant entre 160-180 mmHg/ > 110 mmHg. La Task Force ESC 2018 sur les maladies cardiovasculaires pendant la grossesse (401) envisage qu'une PAS ≥ 170 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg est une urgence en cas de grossesse et la patiente doit être immédiatement admise à l'hôpital.

En cas de crise hypertensive, c'est-à-dire chez les patientes souffrant d'éclampsie ou de prééclampsie grave (avec ou sans hémolyse, cytolysé hépatique, et thrombopénie), l'hospitalisation et le traitement antihypertenseur sont essentiels, et l'accouchement doit être envisagé après stabilisation maternelle (401).

Le consensus est d'abaisser la PA à $< 160/105$ mmHg pour prévenir des complications hypertensives aiguës chez la mère.

L'accouchement est indiqué (i) en urgence en cas de pré-éclampsie avec troubles visuels ou des troubles hémostatiques, et (ii) à 37 semaines chez les femmes asymptomatiques (402).

- **Hypertension du post-partum.**

Elle est fréquente dans la première semaine. Tout médicament recommandé peut être utilisé selon l'algorithme de traitement de l'hypertension, avec les mises en garde : (i) le méthyl dopa doit être évité en raison du risque de dépression en postpartum et (ii) il faut considérer la possibilité d'allaitement.

Recommandation 13 : HTA pendant la grossesse	Classe	Niveau
Chez les femmes souffrant d'HTA gravidique, d'HTA préexistante et superposée à une HTA gravidique, ou en cas d'HTA et d'AOC, il est recommandé de commencer un traitement médicamenteux lorsque le PAS est ≥ 140 mmHg ou le PAD ≥ 90 mmHg.	I	C
Dans tous les autres cas, il est recommandé d'entamer un traitement médicamenteux lorsque la PAS est ≥ 150 mmHg ou la PAD est ≥ 95 mmHg.	I	C
Les IEC, les diurétiques et les ARA2 ne sont pas recommandés pendant la grossesse.	III	C
Une PAS ≥ 170 mmHg ou une PAD ≥ 110 mmHg chez une femme enceinte est une urgence, et il est recommandé d'hospitaliser la patiente.	I	C
Chez les femmes souffrant d'hypertension gravidique ou de pré-éclampsie légère, l'accouchement est recommandé à 37 semaines (402).	I	B
Il est recommandé d'accélérer l'accouchement en cas de pré-éclampsie avec des signes de gravité, tels que des troubles visuels ou des troubles hémostatiques.	I	C

AOC : Atteinte des organes cibles, ARA2 : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, HTA : Hypertension artérielle, PAD : Pression artérielle diastolique, PAS : Pression artérielle systolique, IEC : Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

9.9. HTA du sujet âgé

Les personnes âgées sont définies comme étant âgées de 65 ans et plus et les très âgées de 80 ans et plus.

En raison de sa prévalence extrêmement élevée chez les personnes âgées (60% au-dessus de 60 ans et de 75% au-dessus de 75 ans), l'HTA constitue une des principales causes de morbi-mortalité cardio-vasculaire évitables et un facteur de risque d'invalidité prématurée.

Le traitement de l'hypertension des personnes âgées est difficile en raison des problèmes de tolérance, du degré élevé de comorbidité, de la poly-médication, de la fragilité, des troubles cognitifs et de l'espérance de vie variable. Cependant les données récentes des ECR ont montré que chez les patients âgés et très âgés, le traitement antihypertenseur réduit en toute sécurité la morbi-mortalité cardiovasculaire pour les personnes de plus de 65 ans (279,403). Les études HYVET et SPRINT ont inclus toutes les deux des patients fragiles mais qui vivaient toujours de façon indépendante, et toutes deux ont été arrêtées prématurément pour leur bénéfice (279,403,404). De plus, une étude récente d'une cohorte de patients âgés a montré qu'une meilleure adhésion au traitement antihypertenseur était associée à un risque réduit d'EVC et de mortalité, même lorsque l'âge était supérieur à 85 ans (moyenne 90 ans) (405).

Il convient de noter, cependant, que les ECR n'ont pas inclus de patients très fragiles, dépendants et/ou souffrant d'hypotension orthostatique.

9.9.1 Seuils de pression artérielle nécessitant un traitement

Des interventions sur le mode de vie sont recommandées pour tous les patients à partir d'une PA normale haute. A noter qu'il faut éviter les règles hygiéno-diététiques strictes pour les personnes âgées de plus que 80 ans et les personnes âgées fragiles vu le risque de sarcopénie, de chute et de dénutrition.

Le seuil nécessitant une initiation du traitement pharmacologique est de 160/90 mmHg pour les patients de plus de 80 ans (406).

L'initiation du traitement par monothérapie doit être considérée chez les patients très âgés tout en tenant compte du score de fragilité(Annexe 2 et Annexe 3 Lorsqu'une association de classes anti-hypertensives est utilisée, il est recommandé, chez tous les patients âgés hypertendus de l'initier aux doses les plus faibles disponibles.

9.9.2 Objectifs tensionnels cibles sous traitement

Pour tous les patients âgés hypertendus traités, la PA debout doit être mesurée. L'objectif tensionnel doit cibler une valeur systolique de 130 à 139 mmHg et une valeur diastolique inférieure à 80 mmHg si elle est tolérée. Les valeurs de PAS inférieures à 130 mmHg doivent être évitées.

Chez tous les patients âgés hypertendus traités, et en particulier les patients très âgés ou fragiles, les symptômes d'hypotension orthostatique et des épisodes hypotensifs doivent être recherchés et confirmés par la MAPA. Les diurétiques de l'anse et les alpha-bloquants doivent être évités en raison de leur association à des chutes préjudiciables (407,408). La fonction rénale doit être fréquemment évaluée pour détecter d'éventuelles augmentations de la créatinine sérique et des réductions du DFGe liées à la réduction de la perfusion rénale.

Un élément clé du traitement des patients âgés, et en particulier des très âgés, est de surveiller attentivement les effets indésirables ou les problèmes de tolérance associés au traitement antihypertenseur.

9.10. L'hypertension artérielle en péri opératoire

- L'HTA est l'une des pathologies chroniques les plus fréquentes en milieu chirurgical. Le maintien de l'équilibre tensionnel en pré, per et post opératoire et l'évaluation du RCV a permis de diminuer la morbi-mortalité chez les patients hypertendus connus ou nouvellement diagnostiqués (303, 342).
- L'équilibre tensionnel pendant la phase per opératoire est primordial, et l'éviction de larges fluctuations de la PA (> 10% par rapport aux chiffres tensionnels pré opératoires) a permis de réduire les dysfonctions d'organes post opératoires chez les patients opérés d'une chirurgie abdominale majeure (303, 342, 343).
- Le report de la chirurgie n'est pas justifié chez les patients avec une HTA Grade 1 ou 2. Par ailleurs, pour l'HTA grade 3 en préopératoire, il est préférable de procéder à l'équilibre des chiffres tensionnels, sauf pour les interventions urgentes.
- L'adaptation des traitements antihypertenseurs est une étape fondamentale de la consultation spécialisée d'anesthésie et de la visite pré anesthésique, vu les interférences entre ces traitements avec les différentes techniques et les agents anesthésiques utilisés.
- L'initiation des bêtabloquants en préopératoire immédiat d'une chirurgie non cardiaque était associée à une augmentation du risque d'hypotension artérielle, d'AVC et de mortalité comparativement à un traitement placebo (409,411,412).

- Par contre, si le patient est traité par les bêtabloquants de manière chronique, ce traitement doit être maintenu jusqu'au matin de l'intervention car son arrêt, même temporaire, peut exposer au risque de rebond de la tachycardie et de l'HTA (413).
- Cet effet rebond peut être aussi observé en cas d'arrêt du traitement par les antihypertenseurs centraux (exemple : La Clonidine), qui doivent de ce fait être maintenus en périopératoire (364).
- Le maintien des IEC et des ARA2 comme traitement antihypertenseur chez les patients devant subir une chirurgie non cardiaque, expose au risque d'hypotension artérielle per opératoire (à l'induction de l'anesthésie) souvent profonde et réfractaire (409,414). Ces traitements doivent donc être arrêtés au moins 24 heures avant une chirurgie électorale et cette mesure est associée à une réduction significative du risque de survenue d'ECV et de la mortalité à 30 jours en post opératoire (415).
- Peu d'études ont évalué l'effet du maintien des traitements par les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs calciques en péri-opératoire. Certaines études ont démontré que le maintien de ces traitements n'impactait pas le pronostic des patients (416-419).

9.11. Prise en charge de l'HTA blouse blanche et de l'HTA masquée

En cas d'HTA blouse blanche, un suivi régulier avec des mesures de la PA par MAPA ou par automesure est indiqué avec des mesures hygiéno-diététiques pour réduire le risque cardiovasculaire de cette population.

En cas d'HTA masquée, l'impact du traitement médicamenteux sur les ECV majeurs n'a pas été étudié. Cependant, un traitement antihypertenseur peut être prescrit parce que ces patients sont à haut RCV avec souvent une AOC. En plus, il est bien démontré l'impact de l'élévation de la PA en dehors du cabinet médical sur le pronostic des patients (27,63).

Recommandation 14 : HTA en péri-opératoire	Classe	Niveau d'évidence
Il est recommandé chez les patients avec une HTA de découverte récente et proposés pour une chirurgie électorale, d'évaluer le retentissement et de procéder à la stratification du risque cardiovasculaire avant la chirurgie.	I	C
Il est recommandé d'éviter les fluctuations larges de pression artérielle durant la période péri-opératoire.	I	C
Il n'est pas recommandé de différer une chirurgie non cardiaque chez les patients avec une HTA Grade 1 ou 2 (PAS < 180 mm Hg ; PAD < 110 mmHg).	IIb	C
Il est recommandé de maintenir le traitement par les bêta bloquants pendant la période péri-opératoire chez les patients hypertendus sous traitement chronique par ces agents.	I	B
Il n'est pas recommandé d'interrompre le traitement par les bêta-bloquants ou les antihypertenseurs centraux pendant la période péri opératoire.	III	B
Un arrêt transitoire du traitement par les IEC et des ARA2 en préopératoire doit être considéré chez les patients hypertendus sans insuffisance cardiaque associée et proposés pour une chirurgie non cardiaque.	IIa	C
La poursuite du traitement par les diurétiques thiazidiques et les inhibiteurs calciques doit être considéré durant la période péri-opératoire.	IIa	C
Le maintien ou l'arrêt du traitement par les diurétiques de l'anse en péri-opératoire peut être considéré et discuté en fonction de l'insuffisance cardiaque.	IIa	C
Il n'est pas recommandé, (voire dangereux) d'initier un traitement par les bêta bloquants en préopératoire immédiat chez les patients hypertendus.	III	B

Recommandation 15 : Traitement de l'HTA blouse blanche et l'HTA masquée

Traitement de l'HTA blouse blanche	Classe	Niveau d'évidence
En cas d'HTA blouse blanche il est recommandé d'instaurer des mesures hygiéno-diététiques afin de réduire le risque cardiovasculaire et de faire un suivi régulier avec des mesures régulières de la PA en dehors du cabinet médical.	I	C
Un traitement médical n'est pas recommandé.	III	C
Traitement de l'HTA masquée.		
L'instauration des mesures hygiéno-diététiques est recommandée pour réduire les risques cardiovasculaires.	I	C
Une surveillance régulière de la pression artérielle en dehors du cabinet médical par automesure ou par MAPA est recommandée.	I	C
Un traitement antihypertenseur peut être prescrit pour équilibrer les chiffres de pression artérielle prise en dehors du cabinet médical vu leur impact sur le pronostic de ces patients.	IIa	C
Une augmentation de la dose du traitement antihypertenseur peut être considérée aussi chez des patients qui gardent des chiffres de pression artérielle en dehors du cabinet médical mal équilibrés à cause de leur impact sur le risque cardiovasculaire.	IIa	C

10. HTA résistante

10.1. Définition de l'hypertension artérielle résistante

L'HTA résistante est définie par une HTA non équilibrée au cabinet médical avec des chiffres de pression artérielle ≥ 140 mmHg de systolique et/ou ≥ 90 mmHg de diastolique, malgré une stratégie thérapeutique comprenant des règles hygiéno-diététiques adaptées et une trithérapie antihypertensive (diurétique thiazidique, bloqueur du SRA [ARA2 ou IEC] et inhibiteur calcique), depuis au moins 4 semaines, à dose optimale.

Cette HTA non contrôlée doit être, dans la mesure du possible, confirmée en dehors du cabinet médical par une MAPA ou par automesure.

Il faut exclure les HTA pseudo-résistantes ainsi que les HTA secondaires.

Les études de prévalence concernant l'HTA résistante étaient limitées par la variation de la définition utilisée avec des prévalences rapportées variant entre 5 à 30%. Mais, après adoption de la stricte définition ci-dessus et après avoir exclu l'HTA pseudo-résistante, la vraie prévalence de l'HTA résistante était $< 10\%$ des patients traités. Ces patients souffrant d'une HTA résistante sont à haut risque d'atteinte des organes cibles, d'insuffisance rénale et d'ECV majeurs précoces (420).

L'HTA résistante est retrouvée plus fréquemment chez le sujet âgé (notamment > 75 ans), le sexe masculin, les sujets noirs, les patients ayant lors du diagnostic initial des chiffres de PA les plus élevées de leur suivi, les patients qui consultent plus fréquemment, les obèses, les diabétiques, les patients atteints de maladies athéromateuses, ceux ayant une AOC ou une insuffisance rénale et ceux ayant un score de risque de Framingham $> 20\%$ (421,422).

10.2. Hypertension pseudo-résistante

Plusieurs causes possibles d'hypertension pseudo-résistante devraient être recherchées et exclues avant de conclure au diagnostic d'une HTA résistante. Devant une suspicion d'une HTA résistante, il faut écarter les situations suivantes définissant la pseudo-résistance :

- 1/ La non observance thérapeutique : cause fréquente de pseudo-résistance intéressant près de 50% des patients suivis et directement corrélée avec le nombre de comprimés prescrit au patient (423).
- 2/ Effet blouse blanche : une situation particulièrement fréquente chez ce profil de patient d'où la place primordiale de la MAPA pour confirmer une éventuelle HTA résistante.
- 3/ Erreur de mesure de la PA : en particulier un brassard non adapté à la circonférence du bras du patient pouvant ainsi surestimer la pression artérielle.
- 4/ Calcification de l'artère brachiale : en particulier chez les patients âgés.
- 5/ Inertie thérapeutique.

10.3. Autres causes d'hypertension artérielle résistante

- Facteurs hygiéno-diététiques : surpoids et obésité, consommation excessive d'alcool et de sel,
- Causes médicamenteuses (Tableau 22),
- Syndrome d'apnée de sommeil,

- HTA secondaire,
- Atteinte sévère des organes cibles particulièrement une maladie rénale chronique et/ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Tableau 22 : Caractéristiques de l'hypertension résistante, causes secondaires et facteurs favorisants :

Caractéristiques de l'HTA résistante	HTA secondaire	Médicaments augmentant la PA
<p>Particularités épidémiologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés - Obésité - Ethnie sub-saharienne - Consommation de sel excessive 	<p><u>Causes fréquentes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperaldostéronisme primaire - HTA réno-vasculaire - SAS - Maladie rénale chronique 	<p>Médicaments prescrits</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contraceptifs oraux - Agents sympathomimétiques - AINS - Cyclosporine - Agent stimulant l'érythropoïèse - Corticoïdes - Certaines thérapies anti-cancéreuses
<p>Pathologies associées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie rénale chronique, hypertrophie ventriculaire gauche - Diabète - Maladie athéromateuse - HTA systolique 	<p><u>Causes moins fréquentes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Phéochromocytome - Dysplasie fibromusculaire - Coarctation de l'aorte - Syndrome de Cushing - Hyperparathyroïdie 	<p>Produits non pharmacologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Drogues - Régilisse - Thérapies artisanales à base d'herbes

10.4. Approche diagnostique devant une HTA résistante

Le diagnostic d'une HTA résistante implique un recueil détaillé des données suivantes :

- 1- Les antécédents pathologiques du patient, en précisant le mode de vie, la consommation d'alcool, l'apport alimentaire en sodium, la consommation de drogues ou de substances interférentes et les caractéristiques du sommeil.
- 2- Le type et la posologie du traitement antihypertenseur.
- 3- Un examen physique à la recherche d'une AOC d'une part et des éléments en faveur d'une HTA secondaire d'autre part, ex : triade de Ménard (céphalées, sueur, palpitations), vergetures pourpres, souffle sur le trajet de gros axes vasculaires, abolition de pouls périphériques.
- 4- La confirmation d'une bonne observance du traitement antihypertenseur.
- 5- La confirmation du caractère résistant de l'HTA par une MAPA ou une automesure ou une série de mesures.
- 6- La réalisation d'examen complémentaires à la recherche d'une hypokaliémie, d'un syndrome d'apnée de sommeil, d'un diabète, d'une protéinurie ou d'une insuffisance rénale.

Au bout de cette enquête le clinicien sera face à une des trois situations suivantes :

- Présence de facteurs de résistance : il est recommandé d'essayer de maîtriser le facteur de résistance et/ou d'intensifier le traitement antihypertenseur.
- Présence de signes d'appel en faveur d'une HTA secondaire : il est recommandé de réaliser un bilan étiologique ciblé.
- Si l'enquête est négative, il est recommandé d'élargir le bilan étiologique selon le contexte clinique.

Si l'HTA résistante est confirmée et après avoir éliminé toutes les causes d'HTA pseudo-résistante, il est recommandé de rechercher une HTA secondaire et de traiter la cause sous-jacente. Le bilan de l'HTA secondaire est à demander en fonction du contexte clinique. En l'absence d'une cause évidente d'HTA secondaire, un bilan étiologique d'HTA dans un centre spécialisé est nécessaire.

Une mauvaise observance thérapeutique doit être considérée, mais son identification peut être difficile dans la pratique clinique courante. Certaines méthodes d'évaluation de la qualité de l'observance thérapeutique sont faciles à utiliser mais leur *fiabilité* est limitée (exemple : questionnaires standardisés). D'autres méthodes semblent plus prometteuses (tel que le dosage plasmatique ou urinaire des médicaments) mais elles ne sont pas encore largement disponibles. Les autres moyens d'évaluation de l'observance thérapeutique, utilisés dans certains essais cliniques, incluent la mesure de la PA après une prise de traitement directement observée mais elle est difficile à mettre en œuvre dans la pratique clinique de routine.

10.5. Le traitement pharmacologique de l'HTA résistante

La stratégie thérapeutique en cas d'HTA résistante comprend :

- Le renforcement des mesures hygiéno-diététiques, particulièrement la restriction sodée.
- La réduction du nombre de comprimés de médicaments afin de garantir une meilleure observance thérapeutique.
- L'ajustement du traitement diurétique : En effet, la stratégie la plus efficace paraît être l'intensification du traitement diurétique pour lutter contre la rétention sodée, en particulier en cas de maladie rénale chronique. Le contrôle de la PA peut être, ainsi amélioré, par l'augmentation de la dose du diurétique existant ou le switch versus un diurétique thiazidique-like (Chlorthalidone ou Indapamide). Il est essentiel, d'adapter le traitement diurétique à la fonction rénale :
 - ✓ En cas de DFG ≥ 30 ml/min/1.73 m² : un diurétique thiazidique ou un thiazidique like doit être utilisé : l'hydrochlorothiazide à un dosage d'au moins 25 mg/j ou l'indapamide.
 - ✓ En cas d'insuffisance rénale stades 4 et 5 (DFGe < 30 ml/min/1.73 m²), le thiazidique doit être remplacé par un diurétique de l'anse (furosémide) prescrit à une posologie adaptée à la fonction rénale et à l'état d'hydratation.
- En second lieu, il est recommandé, d'utiliser une quadrithérapie comportant en première intention la spironolactone (12,5 à 50 mg/j) en l'absence de contre-indication (424–428). Une surveillance de la kaliémie et de la créatininémie est nécessaire. Si la kaliémie est supérieure à 4.5 mmol/l et/ou la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/min, il est recommandé d'arrêter ce traitement.

Le choix d'un bêtabloquant peut être préféré à la spironolactone dans certaines situations cliniques (insuffisance coronaire, troubles de rythmes associés). Cette molécule pourrait même être utilisée dans la trithérapie initiale (429) (Voir algorithme de prise en charge d'une HTA , Figure 4).

- En cas de contre-indication ou de non-réponse à la spironolactone, ou en présence d'effets indésirables, il est suggéré de prescrire un bêtabloquant, ou un antihypertenseur central de préférence la moxonidine surtout en cas d'obésité (424,430).
- Les alphabloquants ne sont pas proposés comme alternative thérapeutique vu qu'on ne dispose pas de preuve quant à l'efficacité de la prasosine, qui est le seul alphabloquant disponible en Tunisie, dans l'HTA résistante.
- Les vasodilatateurs sont à utiliser en dernier lieu, vu qu'ils favorisent la tachycardie et la rétention des fluides (431).

Remarque : compte tenu de l'effet de la chronothérapie, une répartition des prises médicamenteuses adaptée au profil tensionnel, en particulier la prescription des antagonistes du SRA le soir chez les malades non dipper, devrait être discutée avant d'ajouter une nouvelle classe thérapeutique.

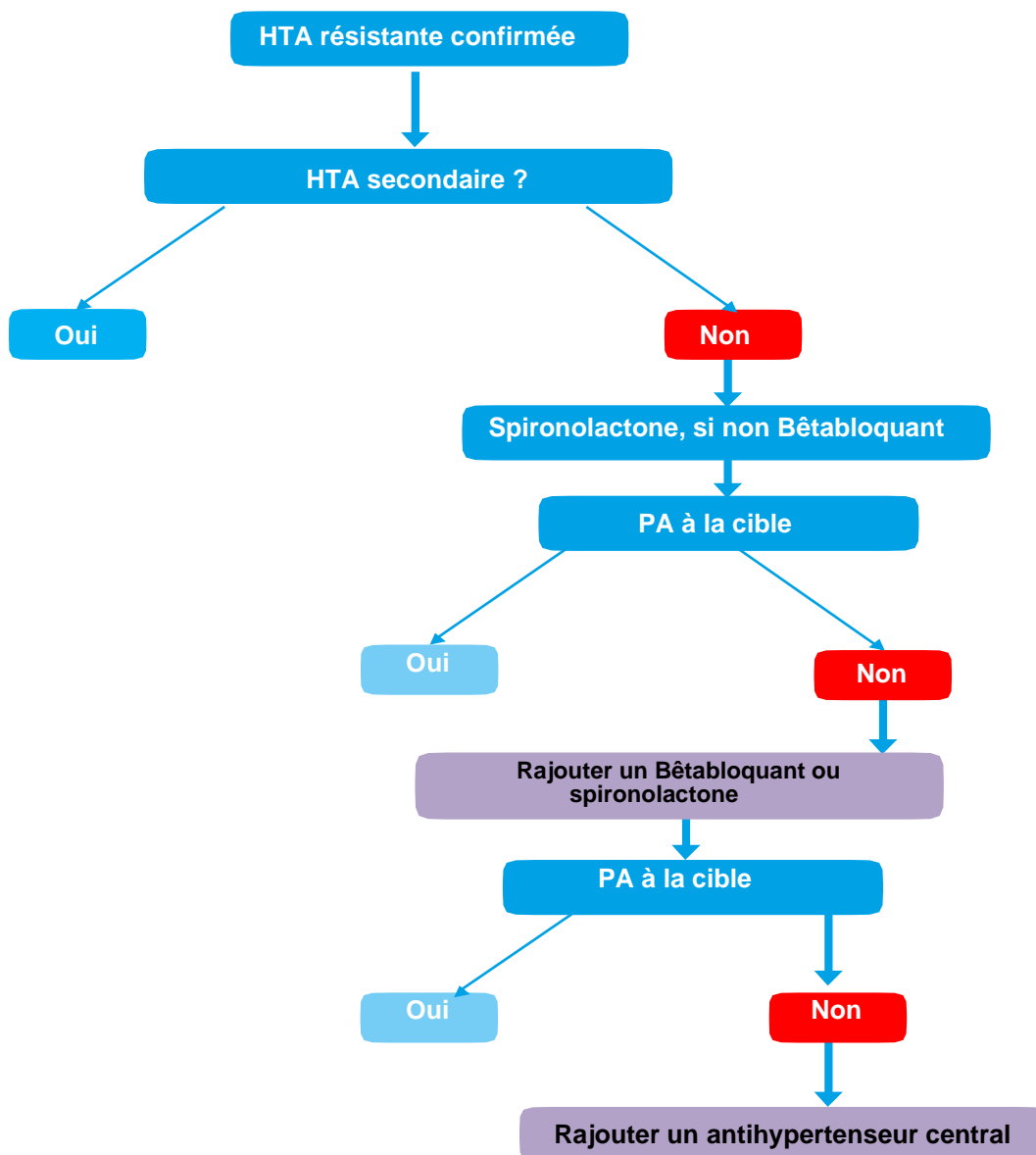


Figure 7 : Algorithme de prise en charge d'une HTA résistante

Recommandations 16 : HTA résistante	Classe	Niveau
<p>Il est recommandé que l’hypertension soit définie comme résistante au traitement (HTA résistante) quand une stratégie thérapeutique appropriée associant un diurétique (Thiazidique ou Thiazidique like), un IEC ou un ARA2 et un inhibiteur calcique, à doses optimales (ou maximales tolérées), et maintenue pendant au moins 4 semaines, échoue à baisser les chiffres tensionnels mesurés au cabinet, au-dessous de 140 mmHg pour la PAS et 90 mmHg pour la PAD, tout en veillant à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Confirmer le contrôle inadéquat des chiffres tensionnels par une MAPA ou une automesure. • Et exclure les causes d’hypertension pseudo-résistante, particulièrement la mauvaise observance médicamenteuse et l’hypertension secondaire. 	I	C
<p>Le traitement recommandé de l’hypertension résistante comporte :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le renforcement des mesures non pharmacologiques, en insistant particulièrement sur la restriction sodée (432). • L’adaptation du type et/ou des doses de diurétiques à la fonction rénale. • L’association de spironolactone ou d’un bêtabloquant au traitement préexistant (250,426,428). • En cas d’intolérance ou d’inefficacité, on peut associer un antihypertenseur central tel que la moxonidine, surtout chez les patients obèses. 	I	B

11. Génétique et hypertension

Une histoire familiale d'HTA est fréquente chez les patients hypertendus. Une prédisposition génétique à l'HTA existe, mais l'expression phénotypique est multifactorielle. Plusieurs études d'association à l'échelle du génome et leurs méta-analyses ont identifié 120 locus associés à la régulation de la PA, mais ils n'expliquent qu'environ 3,5% de la variance du trait. Plusieurs formes rares et monogéniques d'HTA ont été décrites, comme les hypercorticismes, les hyperaldostéronismes, le syndrome de Liddle et d'autres, où une seule mutation génique explique pleinement la pathogenèse de l'HTA et dicte la meilleure modalité thérapeutique. Il existe également des formes héréditaires de phéochromocytome et de paragangliome, qui sont également des causes rares d'HTA.

En dehors des centres spécialisés évaluant les patients pour ces rares causes d'HTA secondaire, les tests génétiques ne jouent aucun rôle dans les soins cliniques de routine de l'HTA (433,434).

Recommandation 17	Classe	Niveau d'évidence
Les tests génétiques ne sont pas recommandés dans la prise en charge des patients hypertendus en pratique clinique.	III	C

RÉFÉRENCES

1. Fervers B, Burgers JS, Voellinger R, Brouwers M, Browman GP, Graham ID, et al. Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Qual Saf.* mars 2011;20(3):228-36.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J.* 1 sept 2018;39(33):3021-104.
3. World Health Organization. A global brief on hypertension : silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/79059>
4. Whelton PK. Epidemiology and the Prevention of Hypertension. *J Clin Hypertens.* 2004;6(11):636-42.
5. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertens Dallas Tex* 1979. janv 2004;43(1):10-7.
6. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* juin 2003;21(6):1011-53.
7. Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E-I, Hashimoto H, Nagai R, Yamakado M. Hypertension is the most common component of metabolic syndrome and the greatest contributor to carotid arteriosclerosis in apparently healthy Japanese individuals. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* janv 2005;28(1):27-34.
8. A BH, R F, W M, B Z, T N. [Health transition in Tunisia over the past 50 years]. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit* [Internet]. mars 2005 [cité 21 sept 2020];11(1-2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16532687/>
9. Âge médian de la population Tunisie 1950-2050 [Internet]. Statista. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/787433/age-median-de-la-population-tunisie/>
10. Ministère de la Santé, Institut Nationale de la Santé, Office National de la Famille et de la population, Laboratoire d'Epidémiologie et de Prévention des Maladies Cardio-vasculaires (CAVEPLA), Société Tunisienne d'Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques (STEDIAM), Organisation Mondiale de La Santé (OMS). «Tunisian Health Examination Survey-2016» : Indicateurs clefs de la santé des Tunisiens Résultats de l'enquête [Internet]. 2019 [cité 22 sept 2020]. 50 p. Disponible sur: <http://www.santetunisie.rns.tn/fr/toutes-les-actualites/912-rapport-de-l%E2%80%99enqu%C3%AAte-national-thes-2016?fbclid=IwAR3bn17VimtgjsAqoC5RzatQjT2S4opInvPRSzDyCZG2hPTjTiaP8Ev9910>
11. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet Lond Engl.* 31 mai 2014;383(9932):1899-911.
12. Ghannem H, Hadj Fredj A. Prevalence of cardiovascular risk factors in the urban population of Soussa in Tunisia. *J Public Health Med.* déc 1997;19(4):392-6.
13. Unger Thomas, Borghi Claudio, Charchar Fadi, Khan Nadia A., Poulter Neil R., Prabhakaran Dorairaj, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 1 juin 2020;75(6):1334-57.
14. Institut National de Santé Publique, Organisation Mondiale de La Santé (OMS). statistiques nationales sur les causes de décès 2015-2017 [Internet]. Tunis: Ministère de la santé publique; 2020 mars [cité 21 sept 2020] p. 65 p. Disponible sur: <http://www.santetunisie.rns.tn/fr/toutes-les-actualites/1099-statistiques-nationales-sur-les-causes-de-d%C3%A9c%C3%A8s>
15. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* déc 2014;32(12):2285-95.
16. Ben Romdhane H, Ben Ali S, Skhiri H, Traissac P, Bougatef S, Maire B, et al. Hypertension among Tunisian adults: results of the TAHINA project. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* mars 2012;35(3):341-7.
17. Saidi O, Ben Mansour N, O'Flaherty M, Capewell S, Critchley JA, Ben Romdhane H. Analyzing recent coronary heart disease mortality trends in Tunisia between 1997 and 2009. *PLoS One.* 2013;8(5):e63202.
18. Aounallah-Skhiri H, Traissac P, El Ati J, Eymard-Duvernay S, Landais E, Achour N, et al. Nutrition transition among adolescents of a south-Mediterranean country: dietary patterns, association with socio-economic factors, overweight and blood pressure. A cross-sectional study in Tunisia. *Nutr J.* 24 avr 2011;10:38.

19. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 5 mars 2016;387(10022):957-67.
20. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 14 déc 2002;360(9349):1903-13.
21. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 01 2018;178(1):28-36.
22. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016;34(10):1887-920.
23. Mancía G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens*. sept 1996;14(9):1049-52.
24. Bobrie G, Clerson P, Ménard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin P-F. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. sept 2008;26(9):1715-25.
25. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, de la Cruz JJ, Gorostidi M, Segura J, et al. High prevalence of masked uncontrolled hypertension in people with treated hypertension. *Eur Heart J*. 7 déc 2014;35(46):3304-12.
26. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens*. avr 2016;34(4):593-9.
27. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 19 avr 2018;378(16):1509-20.
28. Huang Y, Huang W, Mai W, Cai X, An D, Liu Z, et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality. *J Hypertens*. 2017;35(4):677-88.
29. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, Dell'oro R, Bolla G, Cuspidi C, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979*. sept 2007;50(3):537-42.
30. Mancía G, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Grassi G. Cardiovascular Risk Associated With White-Coat Hypertension: Pro Side of the Argument. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2017;70(4):668-75.
31. Mancía G. Clinical significance of white-coat hypertension. *J Hypertens*. avr 2016;34(4):623-6.
32. Mancía G, Grassi G. The Heterogeneous Nature of White-Coat Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 08 2016;68(19):2044-6.
33. Asayama K, Li Y, Franklin SS, Thijs L, O'Brien E, Staessen JA. Cardiovascular Risk Associated With White-Coat Hypertension: Con Side of the Argument. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2017;70(4):676-82.
34. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation*. 2001;104(12):1385-92.
35. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, McGuire DK, de Lemos JA, Khera A, et al. Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension: Analysis From the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 17 nov 2015;66(20):2159-69.
36. Zhao H, Zeng F, Wang X, Wang L. Prevalence, risk factors, and prognostic significance of masked hypertension in diabetic patients. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 27 oct 2017 [cité 22 sept 2020];96(43). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5671855/>
37. Ghorbel D. Dépistage de l'HTA masquée chez les diabétiques de type 2. [Tunis]: Faculté de Médecine de Sfax; 2018.
38. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. juill 2014;32(7):1359-66.
39. Lurbe E, Torro I, Alvarez V, Nawrot T, Paya R, Redon J, et al. Prevalence, persistence, and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertens Dallas Tex 1979*. avr 2005;45(4):493-8.
40. Mancía 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. *Hypertens Dallas Tex 1979*. mai 2006;47(5):846-53.
41. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. nov 2007;25(11):2193-8.
42. Franklin SS, Thijs L, Li Y, Hansen TW, Boggia J, Liu Y, et al. Response to Masked hypertension in untreated and treated patients with diabetes mellitus: attractive but questionable interpretations and response to Is masked hypertension related to diabetes mellitus? *Hypertens Dallas Tex 1979*. oct 2013;62(4):e23-25.
43. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 12 sept 2002;347(11):797-805.
44. Denolle T, Asmar R, Bobrie G, Boivin J-M, Girerd X, Antakly-Hanon Y, et al. MESURE DE LA PRESSION ARTERIELLE. 2018;4.

45. Muntner P, Einhorn PT, Cushman WC, Whelton PK, Bello NA, Drawz PE, et al. Blood Pressure Assessment in Adults in Clinical Practice and Clinic-Based Research: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 29 2019;73(3):317-35.
46. Bello NA, Woolley JJ, Cleary KL, Falzon L, Alpert BS, Oparil S, et al. Accuracy of Blood Pressure Measurement Devices in Pregnancy: A Systematic Review of Validation Studies. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2018;71(2):326-35.
47. Stergiou GS, Alpert B, Mieke S, Asmar R, Atkins N, Eckert S, et al. A universal standard for the validation of blood pressure measuring devices: Association for the Advancement of Medical Instrumentation/European Society of Hypertension/International Organization for Standardization (AAMI/ESH/ISO) Collaboration Statement. *J Hypertens.* 2018;36(3):472-8.
48. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 10 mars 2012;379(9819):905-14.
49. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertens Dallas Tex* 1979. juill 2010;56(1):56-61.
50. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1 mars 2012;109(5):685-92.
51. Myers MG. A Short History of Automated Office Blood Pressure - 15 Years to SPRINT. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2016;18(8):721-4.
52. Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Mancia G. Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring. *Hypertens Dallas Tex* 1979. août 1985;7(4):597-601.
53. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2010;55(2):195-200.
54. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 26 nov 2015;373(22):2103-16.
55. Filipovský J, Seidlerová J, Kratochvíl Z, Karnosová P, Hronová M, Mayer O. Automated compared to manual office blood pressure and to home blood pressure in hypertensive patients. *Blood Press.* août 2016;25(4):228-34.
56. Myers MG, Kaczorowski J, Dolovich L, Tu K, Paterson JM. Cardiovascular Risk in Hypertension in Relation to Achieved Blood Pressure Using Automated Office Blood Pressure Measurement. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2016;68(4):866-72.
57. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, Achimastos A, Andreadis E, Asmar R, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens.* 2016;34(9):1665-77.
58. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens.* mars 2012;30(3):449-56.
59. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 17 juill 2010;376(9736):163-72.
60. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, et al. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. *JAMA.* 27 août 2014;312(8):799-808.
61. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens.* mars 2013;31(3):455-67; discussion 467-468.
62. Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit.* déc 2010;15(6):285-95.
63. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res.* 13 mars 2015;116(6):1034-45.
64. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CRL, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertens Dallas Tex* 1979. avr 2016;67(4):693-700.
65. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertens Dallas Tex* 1979. août 2012;60(2):512-7.
66. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study. *Circulation.* 18 mars 2003;107(10):1401-6.

67. Parati G, Schillaci G. What are the real determinants of the ambulatory arterial stiffness index? *J Hypertens.* mars 2012;30(3):472-6.
68. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. déc 2008;52(6):1045-50.
69. Le V-V, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis.* oct 2008;51(2):135-60.
70. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. *J Hum Hypertens.* déc 2012;26(12):691-5.
71. Picone DS, Schultz MG, Otahal P, Aakhus S, Al-Jumaily AM, Black JA, et al. Accuracy of Cuff-Measured Blood Pressure: Systematic Reviews and Meta-Analyses. *J Am Coll Cardiol.* 1 août 2017;70(5):572-86.
72. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P, Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. *Eur Heart J.* 21 nov 2014;35(44):3122-33.
73. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. 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.* 7 mars 2006;113(9):1213-25.
74. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* août 2010;31(15):1865-71.
75. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 4 sept 2013;310(9):959-68.
76. Lindholt JS, Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 18 nov 2017;390(10109):2256-65.
77. Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FDR, Deeks JJ, et al. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ.* 24 juin 2011;342:d3621.
78. McManus RJ, Mant J. Do differences in blood pressure between arms matter? *Lancet Lond Engl.* 10 mars 2012;379(9819):872-3.
79. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 10 2018;391(10124):949-59.
80. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, Hirsch AT, Ikeda Y, Mas J-L, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 11 janv 2006;295(2):180-9.
81. Mancia Giuseppe, Facchetti Rita, Bombelli Michele, Friz Hernan Polo, Grassi Guido, Giannattasio Cristina, et al. Relationship of Office, Home, and Ambulatory Blood Pressure to Blood Glucose and Lipid Variables in the PAMELA Population. *Hypertension.* 1 juin 2005;45(6):1072-7.
82. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 26 janv 2012;366(4):321-9.
83. Risk Charts | Globorisk [Internet]. [cité 29 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.globorisk.org/risk-charts>
84. Instance Nationale de l'évaluation et de l'accréditation en santé. Avis d'Évaluation des Interventions et Technologies de Santé : statines mesures hygiéno-dietétiques et prévention cardiovasculaire. [Internet]. INEAS. Tunis; 2020 [cité 24 nov 2020]. 120 p. Disponible sur: http://www.ineas.tn/sites/default/files//statines_mesures_hygiéno-dietétiques_et_prevention_cardiovasculaire_0.pdf
85. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 1 août 2016;37(29):2315-81.
86. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular riskThe Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 1 janv 2020;41(1):111-88.
87. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASDThe Task Force for diabetes, pre-

- diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 7 janv 2020;41(2):255-323.
88. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A, et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens*. juill 2002;20(7):1307-14.
 89. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. janv 1995;25(1):83-90.
 90. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Esposito A, Masaidi M, Negri F, et al. Prevalence and correlates of multiple organ damage in a never-treated hypertensive population: role of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit*. févr 2008;13(1):7-13.
 91. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, Viazzi F, Nicoletta C, Berruti V, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens*. juill 1999;17(7):993-1000.
 92. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. juin 2007;25(6):1105-87.
 93. Cordero A, Morillas P, Bertomeu-Gonzalez V, Quiles J, Mazón P, Guindo J, et al. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. oct 2011;25(10):600-7.
 94. Greve SV, Blicher MK, Sehested T, Gram-Kampmann E-M, Rasmussen S, Vishram JKK, et al. Effective risk stratification in patients with moderate cardiovascular risk using albuminuria and atherosclerotic plaques in the carotid arteries. *J Hypertens*. août 2015;33(8):1563-70.
 95. Bacharova L, Schocken D, Estes EH, Strauss D. The role of ECG in the diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Curr Cardiol Rev*. août 2014;10(3):257-61.
 96. Lehtonen AO, Puukka P, Varis J, Porthan K, Tikkanen JT, Nieminen MS, et al. Prevalence and prognosis of ECG abnormalities in normotensive and hypertensive individuals. *J Hypertens*. mai 2016;34(5):959-66.
 97. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *JAMA*. nov 2004;292(19):2343-9.
 98. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation*. avr 2009;119(14):1883-91.
 99. de Simone G, Izzo R, Chinali M, De Marco M, Casalnuovo G, Rozza F, et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension*. juill 2010;56(1):99-104.
 100. Bombelli M, Facchetti R, Cuspidi C, Villa P, Dozio D, Brambilla G, et al. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. *Hypertension*. déc 2014;64(6):1205-11.
 101. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*. nov 2004;292(19):2350-6.
 102. de Simone G, Izzo R, Aurigemma GP, De Marco M, Rozza F, Trimarco V, et al. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities. *J Hypertens*. avr 2015;33(4):745-54; discussion 754.
 103. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)†. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. juin 2015;16(6):577-605.
 104. Takeuchi M, Nishikage T, Mor-Avi V, Sugeng L, Weinert L, Nakai H, et al. Measurement of left ventricular mass by real-time three-dimensional echocardiography: validation against magnetic resonance and comparison with two-dimensional and m-mode measurements. *J Am Soc Echocardiogr*. sept 2008;21(9):1001-5.
 105. Codella NCF, Lee HY, Fieno DS, Chen DW, Hurtado-Rua S, Kochar M, et al. Improved left ventricular mass quantification with partial voxel interpolation: in vivo and necropsy validation of a novel cardiac MRI segmentation algorithm. *Circ Cardiovasc Imaging*. janv 2012;5(1):137-46.
 106. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Non-invasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: A consensus paper from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), the European Society of Cardiology Council on Hypertension, and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. sept 2017;18(9):945-60.

107. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failureThe Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* juill 2016;37(27):2129-200.
108. Gerds E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K, et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. *Hypertension.* févr 2007;49(2):311-6.
109. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* juin 2015;46(6):1488-93.
110. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.* oct 2003;42(7):1206-7.
111. Kuznetsova T, Haddad F, Tikhonoff V, Kloch-Badelek M, Ryabikov A, Knez J, et al. Impact and pitfalls of scaling of left ventricular and atrial structure in population-based studies. *J Hypertens.* 2016;34(6):1186-94.
112. Losi M-A, Izzo R, De Marco M, Canciello G, Rapacciuolo A, Trimarco V, et al. Cardiovascular ultrasound exploration contributes to predict incident atrial fibrillation in arterial hypertension: the Campania Salute Network. *Int J Cardiol.* nov 2015;199:290-5.
113. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, et al. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* sept 2010;11(8):645-58.
114. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J.* avr 2010;31(7):883-91.
115. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* avr 2010;55(15):1600-7.
116. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* août 2015;241(2):507-32.
117. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis.* 2004;18(4):346-9.
118. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* janv 2012;220(1):128-33.
119. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* nov 2006;27(21):2588-605.
120. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens.* mars 2012;30(3):445-8.
121. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: « establishing normal and reference values ». *Eur Heart J.* oct 2010;31(19):2338-50.
122. Feringa HHH, Bax JJJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med.* mars 2006;166(5):529-35.
123. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. *JAMA.* juill 2008;300(2):197-208.
124. Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JF, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA.* janv 1966;195(5):335-8.
125. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med Chic.* mai 1950;85(5):727-50.
126. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet.* mai 1989;1(8647):1103-6.
127. Muiesan ML, Salvetti M, Di Castelnuovo A, Paini A, Assanelli D, Costanzo S, et al. Obesity and ECG left ventricular hypertrophy. *J Hypertens.* 2017;35(1):162-9.
128. Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong SYS, Kwok TCY. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* sept 2015;175(9):1450-8.
129. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke.* août 1996;27(8):1274-82.
130. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol.* juill 2007;6(7):611-9.

131. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(6):e67-94.
132. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin J-M, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. avr 2009;40(4):1229-36.
133. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA*. 25 juill 2001;286(4):421-6.
134. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, Francisco ALMD, Jong PED, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 1 janv 2013;3(1):1-150.
135. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Rosei EA, Catapano AL, Coppo R, et al. Cardiovascular risk assessment beyond Systemic Coronary Risk Estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens*. juin 2012;30(6):1056-64.
136. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA*. 17 nov 2004;292(19):2350-6.
137. Bang CN, Devereux RB, Okin PM. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy or strain is associated with lower incidence of cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients independent of blood pressure reduction - A LIFE review. *J Electrocardiol*. oct 2014;47(5):630-5.
138. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies. *Hypertens Dallas Tex* 1979. nov 2009;54(5):1084-91.
139. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2005;45(2):198-202.
140. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 3 avr 2010;375(9721):1173-81.
141. Haller H, Ito S, Izzo JL, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 10 mars 2011;364(10):907-17.
142. Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, Laverman GD, Berl T, Remuzzi G, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J*. juin 2011;32(12):1493-9.
143. Inker LA, Levey AS, Pandya K, Stoycheff N, Okparavero A, Greene T, et al. Early change in proteinuria as a surrogate end point for kidney disease progression: an individual patient meta-analysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. juill 2014;64(1):74-85.
144. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, Pillai A, Patel A, Cass A, et al. Lowering Blood Pressure Reduces Renal Events in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN*. avr 2009;20(4):883-92.
145. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN*. août 2009;20(8):1813-21.
146. Chowdhury EK, Langham RG, Ademi Z, Owen A, Krum H, Wing LMH, et al. Rate of change in renal function and mortality in elderly treated hypertensive patients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 juill 2015;10(7):1154-61.
147. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Franceschini N, Astor BC, Coresh J. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. *J Am Soc Nephrol JASN*. déc 2009;20(12):2617-24.
148. Izzo R, Losi M-A, Stabile E, Lönnebakken MT, Canciello G, Esposito G, et al. Development of Left Ventricular Hypertrophy in Treated Hypertensive Outpatients: The Campania Salute Network. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2017;69(1):136-42.
149. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC 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). *Eur Heart J*. juill 2013;34(28):2159-219.
150. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med*. 2 janv 2001;134(1):1-11.
151. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *JAMA*. 18 mars 1998;279(11):839-46.
152. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 13 mars 2015;116(6):991-1006.

153. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertens Dallas Tex* 1979. nov 2003;42(5):878-84.
154. Jebb SA, Ahern AL, Olson AD, Aston LM, Holzapfel C, Stoll J, et al. Primary care referral to a commercial provider for weight loss treatment versus standard care: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 22 oct 2011;378(9801):1485-92.
155. Jordan J, Yumuk V, Schlaich M, Nilsson PM, Zahorska-Markiewicz B, Grassi G, et al. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and difficult to treat arterial hypertension. *J Hypertens*. juin 2012;30(6):1047-55.
156. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 18 mai 1996;312(7041):1249-53.
157. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 avr 2013;(4):CD004937.
158. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Effects of Low-Sodium Diet vs. High-Sodium Diet on Blood Pressure, Renin, Aldosterone, Catecholamines, Cholesterol, and Triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens*. 1 janv 2012;25(1):1-15.
159. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertens Dallas Tex* 1979. déc 2003;42(6):1093-9.
160. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 14 2014;371(7):612-23.
161. Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, Parati G. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*. 21 août 2019;11(9).
162. Al Jawaldeh A, Al-Khamaiseh M. Assessment of salt concentration in bread commonly consumed in the Eastern Mediterranean Region. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit*. 5 avr 2018;24(1):18-24.
163. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, et al. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med*. 8 juin 1998;158(11):1197-207.
164. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*. 10 juill 2014;349:g4164.
165. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens*. févr 2006;24(2):215-33.
166. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 13 avr 2009;169(7):659-69.
167. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. nov 2010;92(5):1189-96.
168. Doménech M, Roman P, Lapetra J, García de la Corte FJ, Sala-Vila A, de la Torre R, et al. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertens Dallas Tex* 1979. juill 2014;64(1):69-76.
169. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, van Dam RM, Hu FB. Long-term coffee consumption and risk of cardiovascular disease: a systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Circulation*. 11 févr 2014;129(6):643-59.
170. Li G, Zhang Y, Thabane L, Mbuagbaw L, Liu A, Levine MAH, et al. Effect of green tea supplementation on blood pressure among overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. févr 2015;33(2):243-54.
171. Greyling A, Ras RT, Zock PL, Lorenz M, Hopman MT, Thijssen DHJ, et al. The effect of black tea on blood pressure: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(7):e103247.
172. Chrysant SG, Chrysant GS. Herbs Used for the Treatment of Hypertension and their Mechanism of Action. *Curr Hypertens Rep*. 18 sept 2017;19(9):77.
173. El SN, Karakaya S. Olive tree (*Olea europaea*) leaves: potential beneficial effects on human health. *Nutr Rev*. 1 nov 2009;67(11):632-8.
174. Susalit E, Agus N, Effendi I, Tjandrawinata RR, Nofiarny D, Perrinjaquet-Moccetti T, et al. Olive (*Olea europaea*) leaf extract effective in patients with stage-1 hypertension: comparison with Captopril. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 15 févr 2011;18(4):251-8.
175. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 1 févr 2013;2(1):e004473.
176. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med*. 10 déc 2007;167(22):2453-60.

177. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens.* juill 2012;30(7):1277-88.
178. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 29 août 2020;
179. Yarlioglu M, Kaya MG, Ardic I, Calapkorur B, Dogdu O, Akpek M, et al. Acute effects of passive smoking on blood pressure and heart rate in healthy females. *Blood Press Monit.* oct 2010;15(5):251-6.
180. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens.* mai 1992;10(5):495-9.
181. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* avr 2013;(4):CD004937.
182. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Effects of Low-Sodium Diet vs. High-Sodium Diet on Blood Pressure, Renin, Aldosterone, Catecholamines, Cholesterol, and Triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens.* janv 2012;25(1):1-15.
183. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *Am J Hypertens.* août 2011;24(8):843-53.
184. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *BMJ [Internet].* avr 2013 [cité 13 juill 2020];346. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/346/bmj.f1326>
185. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens.* févr 2006;24(2):215-33.
186. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* avr 2009;169(7):659-69.
187. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* nov 2010;92(5):1189-96.
188. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* nov 2003;42(5):878-84.
189. Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* janv 2013;309(1):71-82.
190. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* déc 2010;363(23):2211-9.
191. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens.* févr 2006;24(2):215-33.
192. Leitzmann MF, Park Y, Blair A, Ballard-Barbash R, Mouw T, Hollenbeck AR, et al. Physical activity recommendations and decreased risk of mortality. *Arch Intern Med.* déc 2007;167(22):2453-60.
193. Rossi A, Dikareva A, Bacon SL, Daskalopoulou SS. The impact of physical activity on mortality in patients with high blood pressure: a systematic review. *J Hypertens.* juill 2012;30(7):1277-88.
194. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* déc 2012;380(9859):2224-60.
195. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* mai 2013;(5):CD009329.
196. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* déc 2012;367(23):2204-13.
197. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* mai 2013;(5):CD000165.
198. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA.* 10 2017;317(2):165-82.
199. Zhou B, Bentham J, Cesare MD, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet.* 7 janv 2017;389(10064):37-55.
200. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 20 août 2016;388(10046):761-75.
201. Chalmers J, Woodward M, Borghi C, Manolis A, Mancia G. Strategies to meet the need for long-term data. *J Hypertens.* 2016;34(8):1473-9.

202. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA*. 7 déc 1979;242(23):2562-71.
203. Wright JM, Musini VM, Gill R. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 2018;4:CD001841.
204. Corrao Giovanni, Mancina Giuseppe. Generating Evidence From Computerized Healthcare Utilization Databases. *Hypertension*. 1 mars 2015;65(3):490-8.
205. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. sept 2012;125(9):882-887.e1.
206. Hill MN, Miller NH, Degeest S, American Society of Hypertension Writing Group, Materson BJ, Black HR, et al. Adherence and persistence with taking medication to control high blood pressure. *J Am Soc Hypertens JASH*. févr 2011;5(1):56-63.
207. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancina G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *J Hypertens*. juill 2008;26(7):1282-9.
208. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens*. févr 2004;17(2):118-23.
209. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens*. juill 2015;33(7):1321-41.
210. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence. 12. Effects in individuals with high-normal and normal blood pressure: overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2017;35(11):2150-60.
211. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol JASN*. avr 2006;17(4 Suppl 2):S90-97.
212. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JFE. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med*. 1 janv 2008;148(1):30-48.
213. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int*. mars 1997;51(3):793-7.
214. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 4 déc 2008;359(23):2417-28.
215. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 14 nov 2013;369(20):1892-903.
216. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med*. 10 avr 2008;358(15):1547-59.
217. Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios RS, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol*. 1 août 2012;110(3):383-91.
218. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 20 sept 2001;345(12):861-9.
219. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 20 sept 2001;345(12):851-60.
220. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. nov 2003;349(20):1893-906.
221. Pfeffer MA. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective. *Herz*. déc 1993;18 Suppl 1:430-5.
222. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau J-L, Køber L, Maggioni AP, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 13 nov 2003;349(20):1893-906.
223. Pfeffer MA. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective. *Herz*. déc 1993;18 Suppl 1:430-5.
224. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, Ogedegbe G, Falzon L, Mann DM. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 19 avr 2011;123(15):1611-21.

225. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016;34(10):1921-32.
226. Colaceci S, Giusti A, Chapin EM, Notarangelo M, De Angelis A, Vellone E, et al. The Difficulties in Antihypertensive Drug Prescription During Lactation: Is the Information Consistent? *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. déc 2015;10(10):468-73.
227. Lernfelt B, Landahl S, Johansson P, Seligman L, Aberg J. Haemodynamic and renal effects of felodipine in young and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. oct 1998;54(8):595-601.
228. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med*. 19 oct 2004;141(8):614-27.
229. Alviar CL, Devarapally S, Nadkarni GN, Romero J, Benjo AM, Javed F, et al. Efficacy and safety of dual calcium channel blockade for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. févr 2013;26(2):287-97.
230. Zhu Z, Zhu S, Liu D, Cao T, Wang L, Tepel M. Thiazide-like diuretics attenuate agonist-induced vasoconstriction by calcium desensitization linked to Rho kinase. *Hypertens Dallas Tex 1979*. févr 2005;45(2):233-9.
231. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*. nov 2017;21(11):2634-42.
232. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB, Tandon S, Sica DA. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertens Dallas Tex 1979*. mai 2015;65(5):1041-6.
233. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 1 févr 2011;57(5):590-600.
234. Olde Engberink RHG, Frenkel WJ, van den Bogaard B, Brewster LM, Vogt L, van den Born B-JH. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertens Dallas Tex 1979*. mai 2015;65(5):1033-40.
235. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses. *J Hypertens*. févr 2015;33(2):195-211.
236. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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*. 18 déc 2002;288(23):2981-97.
237. Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, You SC, Chen R, Pratt N, et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet Lond Engl*. 16 2019;394(10211):1816-26.
238. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*. avr 2008;26(4):819-24.
239. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertens Dallas Tex 1979*. août 2006;48(2):219-24.
240. Brown MJ, Williams B, Morant SV, Webb DJ, Caulfield MJ, Cruickshank JK, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. févr 2016;4(2):136-47.
241. Sica DA. Current concepts of pharmacotherapy in hypertension: thiazide-type diuretics: ongoing considerations on mechanism of action. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. nov 2004;6(11):661-4.
242. Webb AJS, Fischer U, Rothwell PM. Effects of β -blocker selectivity on blood pressure variability and stroke: a systematic review. *Neurology*. 23 août 2011;77(8):731-7.
243. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 20 2017;1:CD002003.
244. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 10 févr 2015;313(6):603-15.
245. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertens Dallas Tex 1979*. avr 2012;59(4):893-8.
246. Chapman N, Chang CL, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR, et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation*. 1 juill 2008;118(1):42-8.

247. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14 juill 2016;37(27):2129-200.
248. Dondo TB, Hall M, West RM, Jernberg T, Lindahl B, Bueno H, et al. β -Blockers and Mortality After Acute Myocardial Infarction in Patients Without Heart Failure or Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 6 juin 2017;69(22):2710-20.
249. Iizuka T, Nishikawa Y, Mori Y, Zenimura N, Matsumoto T, Hiramatsu K, et al. Artist® tablets (carvedilol) for hypertensive patients in Japan: results of a long-term special survey. *Drugs RD.* 2011;11(2):191-205.
250. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Lond Engl.* 21 nov 2015;386(10008):2059-68.
251. Messerli FH, Grossman E. Doxazosin arm of the ALLHAT study discontinued: How equal are antihypertensive drugs? *Curr Hypertens Rep.* 1 mai 2000;2(3):241-2.
252. Garbus SB, Weber MA, Priest RT, Brewer DD, Hubbell FA. The abrupt discontinuation of antihypertensive treatment. *J Clin Pharmacol.* sept 1979;19(8-9 Pt 1):476-86.
253. van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive drugs. Present and future. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. août 1999;21(5-6):859-73.
254. Kraft K, Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;24 Suppl 1:S29-33.
255. Haczynski J, Flasiński J, Przewlocka-Kosmala M, Spring A. Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol.* 2001;4(1):61-5.
256. Dimmitt SB, Stampfer HG, Martin JH, Ferner RE. Efficacy and toxicity of antihypertensive pharmacotherapy relative to effective dose 50. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(10):2218-27.
257. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 26 mai 2016;374(21):2009-20.
258. Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, Falvey H, Lafeuille M-H, Duh MS. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2013;61(2):309-18.
259. Azizi M, Sapoval M, Gosse P, Monge M, Bobrie G, Delsart P, et al. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 16 mai 2015;385(9981):1957-65.
260. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 3 févr 2015;162(3):184-91.
261. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Mann JFE, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet Lond Engl.* 3 juin 2017;389(10085):2226-37.
262. Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, Messerli FH, Mancia G, Holzhauer B, et al. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press.* 2016;25(2):83-92.
263. Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, Holzhauer B, Hua TA, Zanchetti A, et al. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J.* 21 mars 2016;37(12):955-64.
264. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* avr 2016;34(4):613-22.
265. Mancia G, Parati G, Bilo G, Gao P, Fagard R, Redon J, et al. Ambulatory blood pressure values in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). *Hypertens Dallas Tex* 1979. déc 2012;60(6):1400-6.
266. Muntner P, Carey RM, Jamerson K, Wright JT, Whelton PK. Rationale for Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring Thresholds in the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Guideline. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2019;73(1):33-8.
267. MacDonald TM, Williams B, Webb DJ, Morant S, Caulfield M, Cruickshank JK, et al. Combination Therapy Is Superior to Sequential Monotherapy for the Initial Treatment of Hypertension: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Am Heart Assoc.* 18 nov 2017;6(11).
268. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet Lond Engl.* 23 mars 2002;359(9311):995-1003.

269. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 10 sept 2005;366(9489):895-906.
270. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Arch Intern Med.* 24 janv 2000;160(2):211-20.
271. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet.* févr 1999;353(9153):611-6.
272. Matsuzaki M, Ogiwara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens.* août 2011;29(8):1649-59.
273. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet Lond Engl.* 23 nov 1991;338(8778):1281-5.
274. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* 26 juin 1991;265(24):3255-64.
275. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet Lond Engl.* 29 juill 2000;356(9227):366-72.
276. Ogiwara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* janv 2015;38(1):89-96.
277. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet.* juin 2008;371(9631):2219-21.
278. Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* sept 2007;370(9590):829-40.
279. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* mai 2008;358(18):1887-98.
280. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* mai 2003;21(5):875-86.
281. Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens.* déc 2005;23(12):2157-72.
282. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* sept 1997;350(9080):757-64.
283. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Arch Intern Med.* janv 2000;160(2):211-20.
284. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J Clin Res Ed.* nov 1986;293(6555):1145-51.
285. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA.* juin 1991;265(24):3255-64.
286. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet.* nov 1991;338(8778):1281-5.
287. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet.* nov 1999;354(9192):1751-6.
288. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med.* avr 2008;358(15):1547-59.
289. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* juin 2004;363(9426):2022-31.

290. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. mars 2002;359(9311):995-1003.
291. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, et al. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. *J Hypertens*. déc 2007;25(12):2463-70.
292. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. avr 2003;289(16):2073-82.
293. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. sept 2001;358(9287):1033-41.
294. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. juill 2000;356(9227):359-65.
295. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. déc 2003;290(21):2805-16.
296. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. sept 2005;366(9489):895-906.
297. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. déc 2008;359(23):2417-28.
298. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. 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*. déc 2002;288(23):2981-97.
299. Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, Messerli FH, Mancia G, Holzhauer B, et al. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: The VALUE trial. *Blood Press*. 2016;25(2):83-92.
300. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension*. août 2007;50(2):299-305.
301. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. mars 2010;375(9718):895-905.
302. Matsuzaki M, Ogihara T, Umemoto S, Rakugi H, Matsuoka H, Shimada K, et al. Prevention of cardiovascular events with calcium channel blocker-based combination therapies in patients with hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. août 2011;29(8):1649-59.
303. Ogihara T, Saruta T, Rakugi H, Saito I, Shimamoto K, Matsuoka H, et al. Combination therapy of hypertension in the elderly: a subgroup analysis of the Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients trial. *Hypertens Res*. janv 2015;38(1):89-96.
304. Brown MJ, McInnes GT, Papst CC, Zhang J, MacDonald TM. Aliskiren and the calcium channel blocker amlodipine combination as an initial treatment strategy for hypertension control (ACCELERATE): a randomised, parallel-group trial. *Lancet Lond Engl*. 22 janv 2011;377(9762):312-20.
305. Mancia G, Parati G, Bilo G, Choi J, Kilama MO, Ruilope LM, et al. Blood pressure control by the nifedipine GITS-telmisartan combination in patients at high cardiovascular risk: the TALENT study. *J Hypertens*. mars 2011;29(3):600-9.
306. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet Lond Engl*. 19 juin 2004;363(9426):2049-51.
307. Dhruva SS, Huang C, Spatz ES, Coppi AC, Warner F, Li S-X, et al. Heterogeneity in Early Responses in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2017;70(1):94-102.
308. Mensah GA, Bakris G. Treatment and control of high blood pressure in adults. *Cardiol Clin*. nov 2010;28(4):609-22.
309. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med*. mars 2009;122(3):290-300.

310. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 26 mai 2016;374(21):2032-43.
311. Xu W, Goldberg SI, Shubina M, Turchin A. Optimal systolic blood pressure target, time to intensification, and time to follow-up in treatment of hypertension: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 5 févr 2015;350:h158.
312. Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, Wagner CS, Zhao Y, Yu-Isenberg KS. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertens Dallas Tex* 1979. juin 2012;59(6):1124-31.
313. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn TJ, Graff A, Shojaee A, et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* juin 2011;13(6):404-12.
314. Volpe M, Christian Rump L, Ammentorp B, Laeis P. Efficacy and safety of triple antihypertensive therapy with the olmesartan/amlodipine/hydrochlorothiazide combination. *Clin Drug Investig.* 1 oct 2012;32(10):649-64.
315. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2010;55(2):399-407.
316. Jung O, Gechter JL, Wunder C, Paulke A, Bartel C, Geiger H, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* avr 2013;31(4):766-74.
317. Gupta P, Patel P, Horne R, Buchanan H, Williams B, Tomaszewski M. How to Screen for Non-Adherence to Antihypertensive Therapy. *Curr Hypertens Rep [Internet].* 2016 [cité 13 juill 2020];18(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124437/>
318. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol.* 18 nov 2014;64(20):2071-82.
319. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 07 2018;39(2):119-77.
320. Chow CK, Meng Q. Polypills for primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* oct 2019;16(10):602-11.
321. Mukhtar O, Jackson SHD. The Hypertension in the Very Elderly Trial – latest data. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2013;75(4):951-4.
322. Katsiki N, Mikhailidis DP, Tsioufis C. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3 trial: where do we stand? *Curr Opin Lipidol.* févr 2017;28(1):88-9.
323. Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens.* sept 2008;22(9):596-607.
324. Chester EM, Agamanolis DP, Banker BQ, Victor M. Hypertensive encephalopathy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology.* sept 1978;28(9 Pt 1):928-39.
325. van den Born B-JH, Koopmans RP, Groeneveld JO, van Montfrans GA. Ethnic disparities in the incidence, presentation and complications of malignant hypertension. *J Hypertens.* nov 2006;24(11):2299-304.
326. Cremer A, Amraoui F, Lip GYH, Morales E, Rubin S, Segura J, et al. From malignant hypertension to hypertension-MOD: a modern definition for an old but still dangerous emergency. *J Hum Hypertens.* 2016;30(8):463-6.
327. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P, et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One.* 2014;9(4):e93542.
328. van den Born B-JH, Löwenberg EC, van der Hoeven NV, de Laat B, Meijers JCM, Levi M, et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis. *J Hypertens.* mai 2011;29(5):922-7.
329. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 13 nov 2017;24430.
330. Wijkman M, Länne T, Engvall J, Lindström T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension--a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia.* juill 2009;52(7):1258-64.
331. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2017;35(5):922-44.
332. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 24 févr 2016;352:i717.

333. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* déc 2014;32(12):2296-304.
334. Cirillo M, Terradura-Vagnarelli O, Mancini M, Menotti A, Zanchetti A, Laurenzi M. Cohort profile: The Gubbio Population Study. *Int J Epidemiol.* juin 2014;43(3):713-20.
335. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 16 août 2008;372(9638):547-53.
336. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Rossing P, Hollenberg NK, Parving H-H. Aliskiren in combination with losartan reduces albuminuria independent of baseline blood pressure in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* mai 2011;6(5):1025-31.
337. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 26 2015;373(22):2117-28.
338. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 17 2017;377(7):644-57.
339. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, et al. Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD: Prevalence and Association with Target Organ Damage. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 7 avr 2016;11(4):642-52.
340. Rossignol P, Massy ZA, Azizi M, Bakris G, Ritz E, Covic A, et al. The double challenge of resistant hypertension and chronic kidney disease. *Lancet Lond Engl.* 17 oct 2015;386(10003):1588-98.
341. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, Tighiouart H, Jun M, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 6 août 2013;185(11):949-57.
342. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, et al. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 01 2017;177(10):1498-505.
343. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving H-H, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation.* 24 août 2004;110(8):921-7.
344. Schmieder RE, Mann JFE, Schumacher H, Gao P, Mancina G, Weber MA, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* juill 2011;22(7):1353-64.
345. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 6 déc 2012;367(23):2204-13.
346. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 19 août 2003;139(4):244-52.
347. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med.* 19 avr 2011;154(8):541-8.
348. Sim JJ, Shi J, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Jacobsen SJ. Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population. *J Am Coll Cardiol.* 12 août 2014;64(6):588-97.
349. Tsai W-C, Wu H-Y, Peng Y-S, Yang J-Y, Chen H-Y, Chiu Y-L, et al. Association of Intensive Blood Pressure Control and Kidney Disease Progression in Nondiabetic Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 01 2017;177(6):792-9.
350. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl.* 11 sept 2004;364(9438):937-52.
351. Bangalore S, Messerli FH, Wun C-C, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al. J-curve revisited: An analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J.* déc 2010;31(23):2897-908.
352. Bangalore S, Qin J, Sloan S, Murphy SA, Cannon CP, PROVE IT-TIMI 22 Trial Investigators. What is the optimal blood pressure in patients after acute coronary syndromes?: Relationship of blood pressure and cardiovascular events in the PRavastatin OR atorVastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction (PROVE IT-TIMI) 22 trial. *Circulation.* 23 nov 2010;122(21):2142-51.
353. Messerli FH, Mancina G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med.* 20 juin 2006;144(12):884-93.

354. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens.* juill 2009;27(7):1360-9.
355. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif J-C, et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet Lond Engl.* 29 2016;388(10056):2142-52.
356. Böhm M, Ferreira JP, Mahfoud F, Duarte K, Pitt B, Zannad F, et al. Myocardial reperfusion reverses the J-curve association of cardiovascular risk and diastolic blood pressure in patients with left ventricular dysfunction and heart failure after myocardial infarction: insights from the EPHEsus trial. *Eur Heart J.* 2020;41(17):1673-83.
357. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens.* juill 2014;32(7):1478-87; discussion 1487.
358. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure—meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* mars 2016;34(3):373-84; discussion 384.
359. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, et al. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 15 août 2009;374(9689):525-33.
360. Soliman EZ, Byington RP, Bigger JT, Evans G, Okin PM, Goff DC, et al. Effect of Intensive Blood Pressure Lowering on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Diabetes Mellitus: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure Trial. *Hypertens Dallas Tex* 1979. déc 2015;66(6):1123-9.
361. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 11 sept 2014;371(11):993-1004.
362. Yaghi S, Moon YP, Mora-McLaughlin C, Willey JZ, Cheung K, Di Tullio MR, et al. Left atrial enlargement and stroke recurrence: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke.* juin 2015;46(6):1488-93.
363. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 1 juin 2017;19(6):891-911.
364. Manolis A, Doumas M, Poulimenos L, Kallistratos M, Mancia G. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens.* nov 2013;31(11):2109-17; discussion 2117.
365. Laukkanen JA, Khan H, Kurl S, Willeit P, Karppi J, Ronkainen K, et al. Left Ventricular Mass and the Risk of Sudden Cardiac Death: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet].* 5 nov 2014 [cité 16 juill 2020];3(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4338721/>
366. Lip GYH. Atrial Fibrillation in Patients With Hypertension: Trajectories of Risk Factors in Yet Another Manifestation of Hypertensive Target Organ Damage. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2016;68(3):544-5.
367. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation.* 28 avr 2009;119(16):2146-52.
368. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. févr 2012;59(2):198-204.
369. Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet Lond Engl.* 20 août 2016;388(10046):806-17.
370. Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med.* 19 janv 2010;152(2):78-84.
371. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot J-S, Dubourg O, Le Heuzey J-Y, Lechat P. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J.* févr 2007;28(4):457-62.
372. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 1 mai 2012;59(18):1598-603.
373. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J.* sept 2011;32(17):2143-52.
374. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens.* juin 2012;30(6):1065-74.
375. Odden MC, McClure LA, Sawaya BP, White CL, Peralta CA, Field TS, et al. Achieved Blood Pressure and Outcomes in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial. *Hypertens Dallas Tex* 1979. janv 2016;67(1):63-9.

376. White CL, Szychowski JM, Pergola PE, Field TS, Talbert R, Lau H, et al. Can blood pressure be lowered safely in older adults with lacunar stroke? The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes study experience. *J Am Geriatr Soc.* avr 2015;63(4):722-9.
377. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet Lond Engl.* 15 janv 2005;365(9455):217-23.
378. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: executive summary of a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 01 2017;3(4):235-50.
379. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* 01 2017;74(10):1246-54.
380. Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, Juonala M, Salo P, Kähönen M, et al. Cardiovascular Risk Factors From Childhood and Midlife Cognitive Performance: The Young Finns Study. *J Am Coll Cardiol.* 9 mai 2017;69(18):2279-89.
381. Wang J-G, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* juill 2006;37(7):1933-40.
382. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Völzke H, Tuomainen T-P, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Lond Engl.* 2 juin 2012;379(9831):2053-62.
383. Laurent S, Boutouyrie P, Vascular Mechanism Collaboration. Dose-dependent arterial destiffening and inward remodeling after olmesartan in hypertensives with metabolic syndrome. *Hypertens Dallas Tex* 1979. oct 2014;64(4):709-16.
384. Ong K-T, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens.* juin 2011;29(6):1034-42.
385. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis.* mars 2012;221(1):18-33.
386. Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, Laloux B, Ong K-T, Dufouil C, et al. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3-year follow-up in routine clinical practice. *J Hypertens.* nov 2010;28(11):2336-41.
387. Singer DRJ, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg Off J Eur Soc Vasc Surg.* juin 2008;35(6):701-8.
388. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 01 2018;39(9):763-816.
389. Paravastu SCV, Mendonca DA, da Silva A. Beta Blockers for Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1 juill 2009;38(1):66-70.
390. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* sept 1991;151(9):1769-76.
391. Kjeldsen SE, Stenehjem A, Os I, Van de Borne P, Burnier M, Narkiewicz K, et al. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Press.* 2016;25(6):333-6.
392. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* nov 2013;122(5):1122-31.
393. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* oct 2015;55(5):e1-29.
394. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 19 avr 2016;353:i1753.
395. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, et al. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol.* mars 1998;178(3):521-6.

396. Schmella MJ, Clifton RG, Althouse AD, Roberts JM. Uric Acid Determination in Gestational Hypertension: Is it as Effective a Delineator of Risk as Proteinuria in High-Risk Women? *Reprod Sci* Thousand Oaks Calif. oct 2015;22(10):1212-9.
397. Chappell LC, Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy. *BMJ*. 3 mai 2008;336(7651):968-9.
398. Crossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 11 mars 2008;178(6):701-11.
399. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 17 2017;377(7):613-22.
400. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, et al. The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study). *Hypertens Dallas Tex* 1979. nov 2016;68(5):1153-9.
401. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifková R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 7 sept 2018;39(34):3165-241.
402. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks’ gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 19 sept 2009;374(9694):979-88.
403. Briasoulis A, Agarwal V, Tousoulis D, Stefanadis C. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies. *Heart*. févr 2014;100(4):317-23.
404. Beckett N, Peters R, Leonetti G, Duggan J, Fagard R, Thijs L, et al. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens*. juill 2014;32(7):1478-87; discussion 1487.
405. Corrao G, Rea F, Monzio Compagnoni M, Merlini L, Mancia G. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older. *J Hypertens*. 2017;35(7):1432-41.
406. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. mai 2016;374(21):2009-20.
407. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnoni M, Rea F, Merlini L, Annoni G, et al. Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009. *Drugs Aging*. nov 2015;32(11):927-36.
408. Kjeldsen SE, Stenehjem A, Os I, Van de Borne P, Burnier M, Narkiewicz K, et al. Treatment of high blood pressure in elderly and octogenarians: European Society of Hypertension statement on blood pressure targets. *Blood Press*. 2016;25(6):333-6.
409. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 14 sept 2014;35(35):2383-431.
410. Futier E, Lefrant J-Y, Guinot P-G, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 10 2017;318(14):1346-57.
411. Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, Mayet J, Francis DP. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of β -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery. *Heart Br Card Soc*. mars 2014;100(6):456-64.
412. Blessberger H, Kammler J, Domanovits H, Schlager O, Wildner B, Azar D, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2018 [cité 17 juill 2020];(3). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004476.pub3/information>
413. Manolis A, Doumas M, Poulimenos L, Kallistratos M, Mancia G. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens*. nov 2013;31(11):2109-17; discussion 2117.
414. Zou Z, Yuan HB, Yang B, Xu F, Chen XY, Liu GJ, et al. Perioperative angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers for preventing mortality and morbidity in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 27 janv 2016;(1):CD009210.
415. Roshanov PS, Rochweg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Côté EP, et al. Withholding versus Continuing Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers before Noncardiac Surgery: An Analysis of the Vascular Events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation Prospective Cohort. *Anesthesiology*. 2017;126(1):16-27.
416. Sanders RD, Hughes F, Shaw A, Thompson A, Bader A, Hoefl A, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on preoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth*. mai 2019;122(5):552-62.
417. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Rao V, Karski J. Calcium antagonists reduce cardiovascular complications after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 7 mai 2003;41(9):1496-505.

418. Wijeyesundera DN, Beattie WS. Calcium channel blockers for reducing cardiac morbidity after noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesth Analg.* sept 2003;97(3):634-41.
419. Khan NA, Campbell NR, Frost SD, Gilbert K, Michota FA, Usmani A, et al. Risk of intraoperative hypotension with loop diuretics: a randomized controlled trial. *Am J Med.* nov 2010;123(11):1059.e1-8.
420. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 3 avr 2012;125(13):1635-42.
421. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ.* 20 nov 2012;345:e7473.
422. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM, CARDIORISC Event Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens.* avr 2012;30(4):713-9.
423. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2017;70(5):1042-8.
424. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, Webb DJ, Sever P, McInnes GT, et al. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(6):464-75.
425. Oxlund CS, Henriksen JE, Tarnow L, Schousboe K, Gram J, Jacobsen IA. Low dose spironolactone reduces blood pressure in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: a double blind randomized clinical trial. *J Hypertens.* oct 2013;31(10):2094-102.
426. Liu L, Xu B, Ju Y. Addition of spironolactone in patients with resistant hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2017;39(3):257-63.
427. Zhao D, Liu H, Dong P, Zhao J. A meta-analysis of add-on use of spironolactone in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol.* 15 avr 2017;233:113-7.
428. Wang C, Xiong B, Huang J. Efficacy and Safety of Spironolactone in Patients with Resistant Hypertension: A Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Heart Lung Circ.* oct 2016;25(10):1021-30.
429. Denolle T, Chamontin B, Doll G, Fauvel J-P, Girerd X, Herpin D, et al. Prise en charge de l'hypertension artérielle résistante. Consensus d'experts de la Société française d'hypertension artérielle, filiale de la Société française de cardiologie. *Presse Médicale.* 2014;43(12):1325-31.
430. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. *Int J Hypertens [Internet].* 2013 [cité 20 oct 2020];2013. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3596898/>
431. Cohn JN, McInnes GT, Shepherd AM. Direct-acting vasodilators. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* sept 2011;13(9):690-2.
432. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. EFFECTS OF DIETARY SODIUM REDUCTION ON BLOOD PRESSURE IN SUBJECTS WITH RESISTANT HYPERTENSION: RESULTS FROM A RANDOMIZED TRIAL. *Hypertension.* sept 2009;54(3):475-81.
433. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H, Ren M, Mifsud B, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet.* mars 2017;49(3):403-15.
434. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Williams TA, et al. Is There a Role for Genomics in the Management of Hypertension? *Int J Mol Sci.* 26 mai 2017;18(6).

Annexe 1

La recherche bibliographique a été menée dans différentes bases de données selon des Mesh termes à la recherche d'un guide de pratique clinique récents. Deux personnes ont évalué le résultat de la recherche

Mots clés :

((arterial hypertension) AND (Management)) AND (treatment)) AND (diagnosis)

("hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR ("arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "arterial hypertension"[All Fields]) AND ("manage"[All Fields] OR "managed"[All Fields] OR "management s"[All Fields] OR "managements"[All Fields] OR "manager"[All Fields] OR "manager s"[All Fields] OR "managers"[All Fields] OR "manages"[All Fields] OR "managing"[All Fields] OR "managment"[All Fields] OR "organization and administration"[MeSH Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "management"[All Fields] OR "disease management"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "management"[All Fields]) OR "disease management"[All Fields]) AND ("therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[MeSH Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment s"[All Fields]) AND ("diagnosable"[All Fields] OR "diagnosi"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnose"[All Fields] OR "diagnosed"[All Fields] OR "diagnoses"[All Fields] OR "diagnosing"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Subheading])

Translations

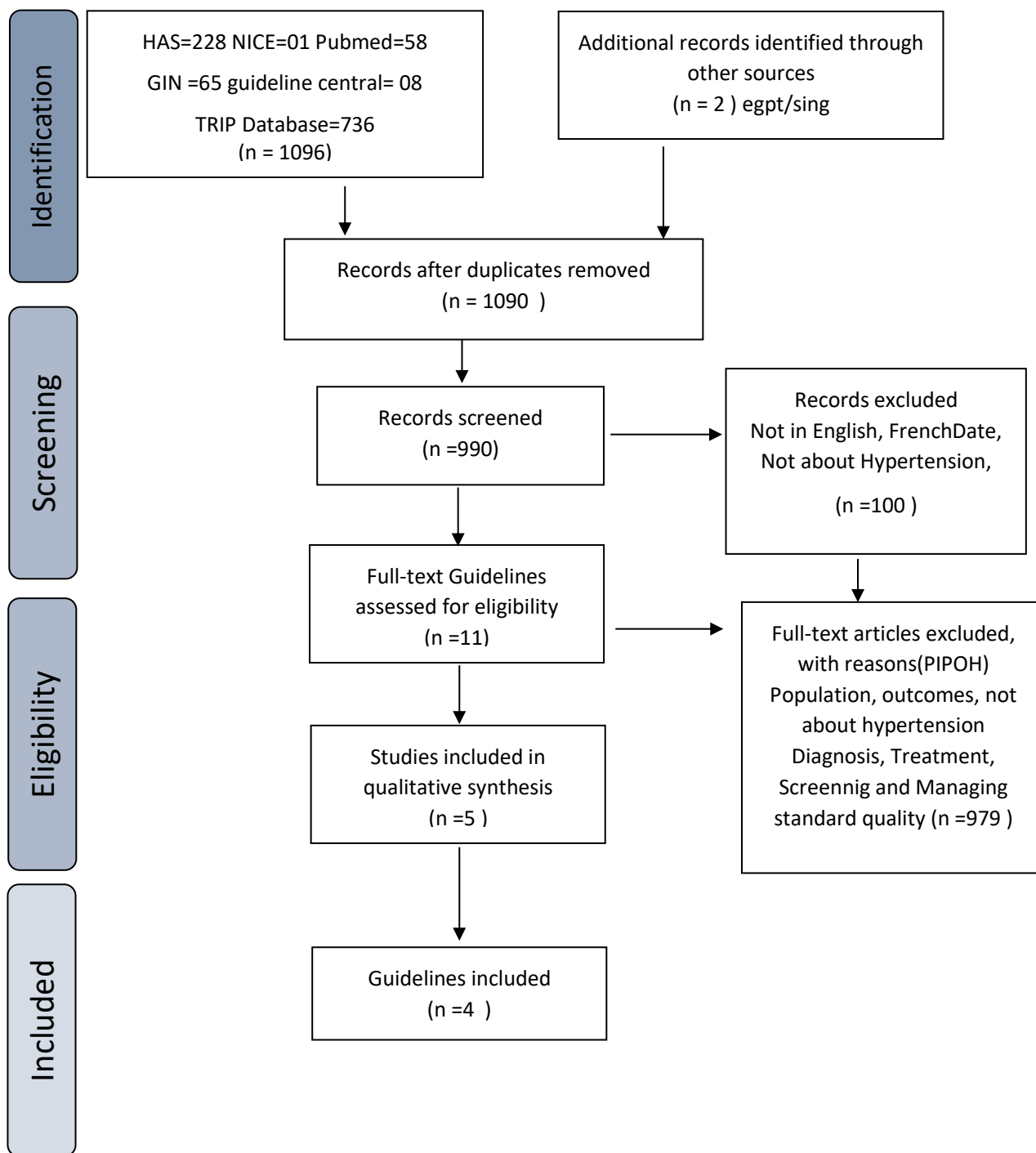
arterial hypertension: "hypertension"[MeSH Terms] OR "hypertension"[All Fields] OR ("arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "arterial hypertension"[All Fields]

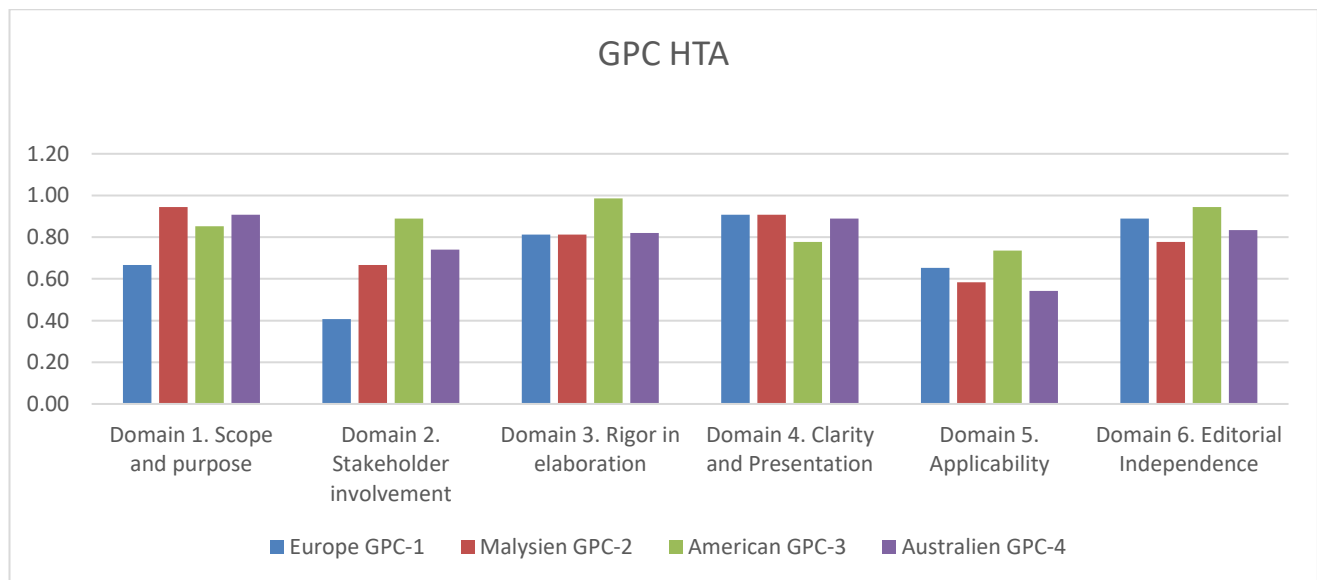
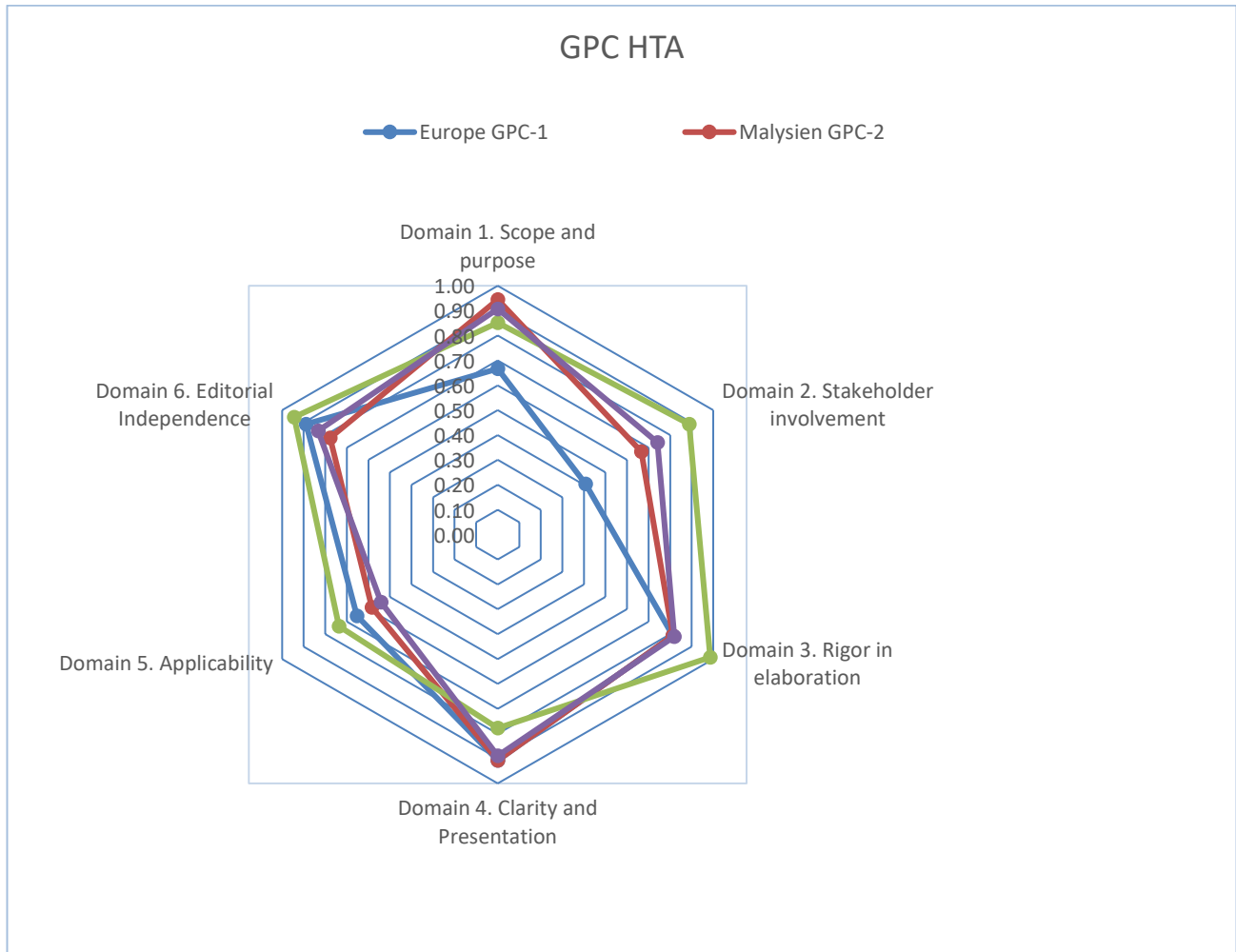
Management: "manage"[All Fields] OR "managed"[All Fields] OR "management's"[All Fields] OR "managements"[All Fields] OR "manager"[All Fields] OR "manager's"[All Fields] OR "managers"[All Fields] OR "manages"[All Fields] OR "managing"[All Fields] OR "managment"[All Fields] OR "organization and administration"[MeSH Terms] OR ("organization"[All Fields] AND "administration"[All Fields]) OR "organization and administration"[All Fields] OR "management"[All Fields] OR "disease management"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "management"[All Fields]) OR "disease management"[All Fields]

treatment: "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "treatments"[All Fields] OR "therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "treatment's"[All Fields]

diagnosis: "diagnosable"[All Fields] OR "diagnosi"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnose"[All Fields] OR "diagnosed"[All Fields] OR "diagnoses"[All Fields] OR "diagnosing"[All Fields] OR "diagnosis"[Subheading]

Diagramme de flux PRISMA





Annexe 2

Les principales dimensions et les principaux indicateurs de fragilité des personnes âgées.

Dimensions principales et indicateurs principaux		
Physiques	Cognitives Psychologiques	Sociales
Biologie	Mémoire	Relations... ...famille ...amis ...voisins ...institutions
Force (membres supérieurs et inférieurs)	Dépression	
Marche	Anxiété	
Souffle	Capacité d'adaptation	
Équilibre		
Contenance		Revenus
Poids, nutrition		Environnement (type d'habitat, quartier, transports...)
Vue		
Audition		

Annexe 3

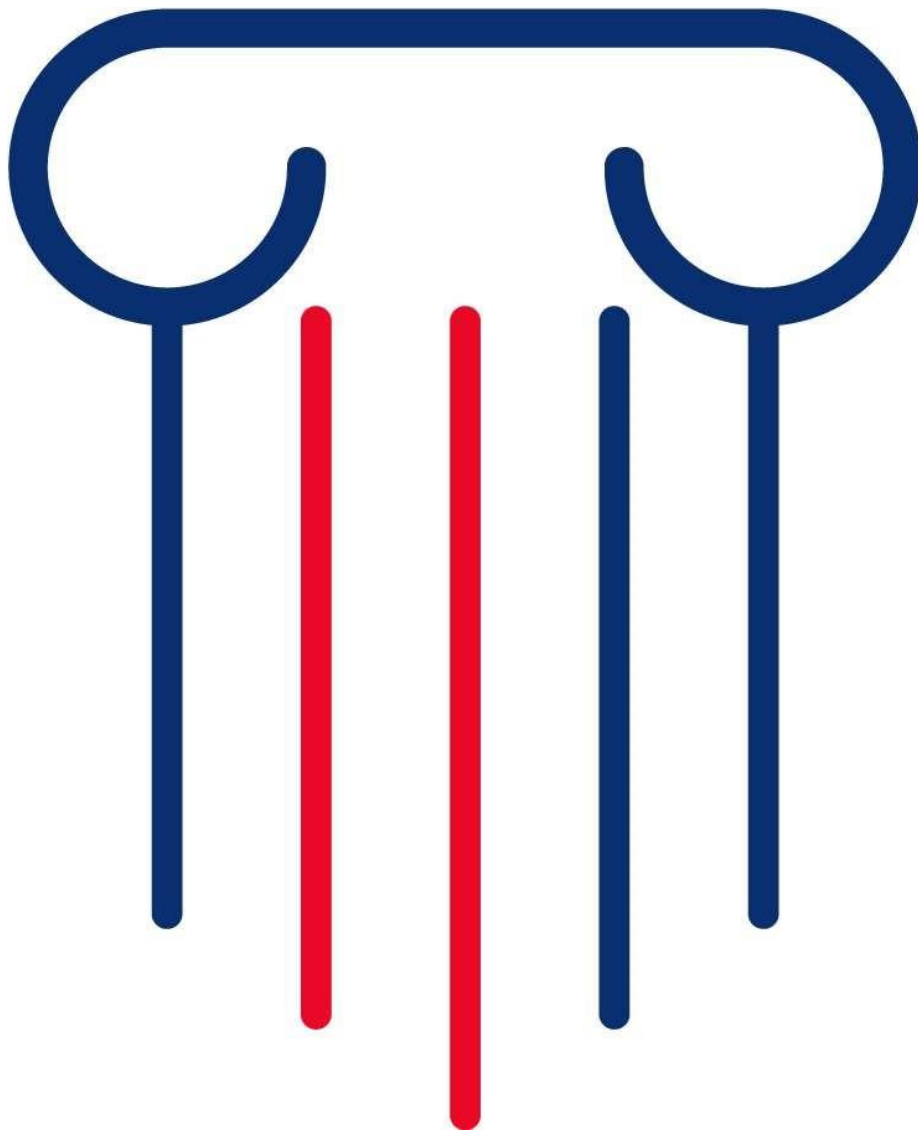
Estimations des déterminants de la fragilité chez les malades âgés de 65 ans et plus.

Var. explicatives \ Modèle:	Risques relatifs (Poisson)				
	ESPS		SHARE		Ensemble
	De l'are	De l'are	Mesure	les deux enquêtes	et Mesuré (SHARE)
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Sexe					
Femme	1,205 ***	1,340 ***	1,145 ***	1,281 ***	1,157 ***
Homme	Réf.	Réf.	Réf.	Réf.	Réf.
Âge (Splines)					
65-69 ans	1,002	1,039 *	1,058 ***	1,020	1,025 *
70-79 ans	1,047 ***	1,036 ***	1,050 ***	1,040 ***	1,050 ***
80 et +	1,019 **	1,033 ***	1,032 ***	1,028 ***	1,026 ***
Education					
Aucun-Primaire	Réf.	Réf.	Réf.	Réf.	Réf.
Secondaire	0,928	0,981	0,954	0,961	0,942 *
Supérieur	0,939	0,876 **	0,909	0,890 **	0,913 *
Revenu					
Quintile 1	Réf.	Réf.	Réf.	Réf.	Réf.
Quintile 2	0,952	0,984	0,982	0,974	0,965
Quintile 3	0,915	0,947	0,943	0,931 *	0,928 *
Quintile 4	0,909	0,864 **	0,855 ***	0,877 ***	0,871 ***
Quintile 5	0,695 ***	0,798 ***	0,779 ***	0,753 ***	0,740 ***
Manquant	0,781			0,793	0,788
Bien-être rétrospectif					
Difficultés financières	1,146 ***	1,091	1,059	1,122 ***	1,119 ***
Manquant		0,993	1,003	1,003	1,033
Capital social					
Participer à une asso.	0,822 ***	0,744 ***	0,782 ***	0,773 ***	0,796 ***
Comportements à risque					
Fumeur actuel	1,220 **	1,171 **	1,093	1,193 ***	1,143 **
Déjà fumé	1,043	1,074	1,022	1,061 *	1,025
Conso. d'alcool	0,787 ***	0,832 ***	0,884 ***	0,830 ***	0,862 ***
Conso. d'alcool (au carré)	1,083 ***	1,040 ***	1,032 ***	1,043 ***	1,039 ***
Etat de santé					
Limitations AVQ 2+	1,854 ***	1,811 ***	1,748 ***	1,829 ***	1,789 ***
Maladie chronique	1,710 ***	1,727 ***	1,539 ***	1,724 ***	1,595 ***
Différence ESPS/SHARE					
ESPS				Réf.	Réf.
SHARE				1,227 ***	1,298 ***
Observations	1 615	2 511	2 204	4 126	3 819

Note : * p<.1, ** p<.05, *** p<.01. Ecarts-types robustes obtenus par la méthode de White. Risques relatifs marginaux = exp(coeficients).

Guide de lecture : Dans le modèle 1, les femmes ont un score de fragilité supérieur de 20,5 % à celui des hommes.

Source : ESPS 2012.



© Instance Nationale de l'Évaluation et de l'Accréditation en Santé (INEAS)
Site Internet : <http://www.ineas.tn>