

Traiter l'hypertension artérielle : l'incertitude des définitions et des cibles



Rev Med Suisse 2010; 6: 1709-14

V. Forni
G. Wuerzner
M. Pruijm
L. Guihard
M. Burnier

Drs Valentina Forni,
Grégoire Wuerzner, Menno Pruijm
et Linda Guihard
Pr Michel Burnier
 Service de néphrologie et consultation
 d'hypertension
CHUV, 1011 Lausanne
 valentina.forni@chuv.ch

Treat hypertension: the uncertainty of definitions and targets

In clinical practice, physicians are confronted with a multitude of definitions and treatment goals for arterial hypertension, depending of the diagnostic method used (e.g. office, home and ambulatory blood pressure measurement) and the underlying disease. The historical background and evidence of these different blood pressure thresholds are discussed in this article, as well as some recent treatment guidelines. Besides, the debate of the «J curve», namely the possible risks associated with an excessive blood pressure reduction, is discussed.

Dans le domaine de l'hypertension artérielle, le clinicien est confronté à une multitude de définitions et de cibles thérapeutiques différentes, selon la méthode de mesure diagnostique utilisée (mesure au cabinet ou en ambulatoire) et de la maladie sous-jacente. Le contexte historique et les preuves scientifiques qui définissent ces différentes cibles sont discutés dans cet article, ainsi que quelques recommandations récentes. En plus, nous ferons le point sur le débat de la «courbe en J», à savoir le principe du risque cardiovasculaire qui augmente en raison d'une baisse excessive de la pression artérielle.

INTRODUCTION

La mesure de la tension artérielle (TA) par la méthode auscultatoire au cabinet médical a été et demeure la pierre angulaire du diagnostic d'hypertension artérielle (HTA) depuis plus de cent ans. Elle a été utilisée dans la majorité des études épidémiologiques transversales et longitudinales qui ont démontré l'importance de la pression artérielle comme facteur de risque cardiovasculaire. Actuellement, l'HTA est définie par des valeurs systoliques (TAS) ≥ 140 mmHg et/ou diastoliques (TAD) ≥ 90 mmHg dans la plupart des recommandations internationales.^{1,2} Ce seuil a été fixé arbitrairement, bien que le risque associé à la TAS augmente de manière continue à partir de valeurs supérieures à 115/75 mmHg.³ Les directives pour

arriver à un consensus pour le traitement de l'HTA sont devenues de plus en plus sophistiquées. D'autres techniques, à savoir l'automesure ambulatoire et la mesure ambulatoire de la pression artérielle sur 24 heures (MAPA), font maintenant partie des outils diagnostiques et de contrôle supplémentaires du clinicien. Il est par conséquent nécessaire d'avoir des valeurs de référence pour chacune de ces différentes méthodes en fonction de l'âge et des comorbidités associées. Le propos de cet article est d'aborder les différentes définitions de l'HTA selon le type de mesure, d'en évaluer les avantages et les limites tout en discutant les récentes recommandations sur les valeurs cibles à atteindre. Compte tenu de l'ampleur du thème, nous avons préféré focaliser notre attention sur la population hypertendue générale, sans approfondir la discussion pour chaque groupe spécifique (sujet âgé, diabétique, insuffisants rénaux).

HYPERTENSION ARTÉRIELLE AU CABINET ET EN AMBULATOIRE

Le terme «hypertension artérielle» définit une condition clinique où la TA est supérieure à une norme qui correspond à un risque cardiovasculaire plus élevé. Cette définition est toutefois controversée. De fait, dans la population, la distribution des valeurs tensionnelles suit une courbe gaussienne,⁴ sans possibilité de séparer une population normotendue d'une population hypertendue. Les essais épidémiologiques de populations ont relevé une relation continue entre les valeurs systoliques (allant jusqu'à un niveau inférieur de 110-115 mmHg) et diastoliques (jusqu'à des valeurs atteignant 70-75 mmHg) et le risque cardiovas-



culaire, d'où la difficulté de définir une valeur seuil pathologique. Ainsi, sur la base de ces études observationnelles, la limite entre normo- et hypertension ne peut qu'être définie de façon arbitraire en fonction du risque cardiovasculaire que l'on peut considérer comme acceptable au niveau de la population.

Définition de l'hypertension artérielle selon la mesure au cabinet

La plupart des recommandations sur la définition d'HTA ont été fondées sur les résultats d'études réalisées avec les mesures au cabinet médical, selon la technique auscultatoire standard utilisant le sphygmomanomètre à mercure.

Les dernières lignes directrices européennes pour la gestion de l'HTA (ESH-ESC 2007)¹ recommandent, pour la population générale à faible risque cardiovasculaire, une prise en charge au-delà d'une valeur diagnostique de 140/90 mmHg.

L'utilisation des valeurs de la TA au cabinet comme référence pour le diagnostic et le contrôle de l'hypertension pose toutefois des limites importantes, déterminées en premier lieu par sa variabilité. La validité de chaque mesure est limitée par un risque d'erreur aléatoire (par exemple la variabilité selon le rythme chronobiologique) et systématique (par exemple le stress engendré par la visite médicale). Il est reconnu, que même en utilisant une technique de mesure standardisée, il y a un risque significatif de sur- ou sous-estimation des valeurs tensionnelles chez un tiers des sujets avec diagnostic clinique d'hypertension.^{5,6}

Définition de l'hypertension artérielle basée sur l'automesure ambulatoire et la mesure ambulatoire sur 24 heures (MAPA)

Les recommandations en vigueur pour définir l'HTA lorsque la TA est mesurée hors du cabinet médical diffèrent considérablement et il est important d'en tenir compte. Les recommandations proposent des limites supérieures systoliques/diastoliques différentes selon que la TA est mesurée la journée, la nuit ou intégrée sur les 24 heures de la journée (tableau 1).

L'analyse de la littérature nous montre que ces seuils ont à nouveau été fixés de manière arbitraire. De fait, ils ont été tirés de sources hétérogènes, soit en termes de type d'études réalisées (études prospectives et rétrospec-

tives, randomisées et pas, observationnelles ou interventionnelles, méta-analyses), soit en termes de population analysée (population générale, sous-groupes spécifiques de diabétiques, sujets âgés, insuffisants rénaux, hypertendus traités et non traités). De plus, les approches utilisées pour définir ces valeurs cibles de l'HTA sont très différentes: à partir des valeurs réalisées chez des sujets présentant à la visite au cabinet des valeurs considérées comme normales (< 140/90 mmHg), selon les valeurs enregistrées seulement dans un échantillon de la population, excluant les patients hypertendus traités (à partir de ces valeurs, la définition d'hypertension a été définie comme la TA en dessus de deux écarts types de la moyenne, la TA en dessus du percentile 95%), ou encore selon des modèles de régression entre la TA en clinique (valeur limite correspondant à 140/90 mmHg) et en ambulatoire.⁷ Ces différentes approches peuvent être critiquées. Par exemple, la mesure à la consultation est prise quasi systématiquement comme paramètre de référence. Et dans ce contexte, le choix du percentile 95% comme seuil implique d'assumer arbitrairement que l'incidence de l'hypertension soit de 5%.⁷

Idéalement, des études prospectives permettant d'étudier l'association entre la survenue des événements cardiovasculaires et les différents types de mesure de la TA devraient être conduites pour valider les normes de pression artérielle avec les différentes méthodes de mesure. En règle générale, la pression artérielle mesurée à domicile ou sur 24 heures est inférieure à la TA mesurée à la consultation, d'où la définition de valeurs seuils plus basses.

Différences intra-individuelles selon la méthode de mesure

Le développement des mesures de la pression artérielle hors du cabinet médical a mis en évidence d'importantes différences entre la TA au cabinet médical et en ambulatoire chez le même sujet, ce qui peut conduire à des discordances diagnostiques. L'hypertension isolée du cabinet ou hypertension de la blouse blanche (*isolated office hypertension/white coat hypertension*) et l'hypertension masquée (l'inverse de l'HTA au cabinet) sont les deux entités les plus fréquemment rencontrées. Ces deux catégories cliniques sont définies à partir des valeurs seuils fixées arbitrairement (voir chapitres précédents et figure 1). Bien que cette catégorisation soit potentiellement utile dans la pratique clinique, l'impact final sur la prise en charge thérapeutique des patients hypertendus reste encore matière à débat.⁸ Plusieurs études récentes tendent à démontrer que l'hypertension masquée est associée à un risque cardiovasculaire plus élevé que la norme alors que les patients avec hypertension de la blouse blanche ont un risque élevé de devenir de vrais hypertendus avec les années. Dans ce sens, l'hypertension de la blouse blanche représenterait une forme d'état préhypertensif.

Implications des différences entre mesure au cabinet et mesure ambulatoire de la tension artérielle

Deux études comparant le monitoring de la TA en clinique et en ambulatoire méritent d'être citées. La première

Tableau 1. Seuils de la pression artérielle pour définir l'hypertension artérielle avec différents types de mesure, révisés selon les recommandations européennes de 2007¹
TA: tension artérielle; MAPA: mesure ambulatoire de la pression artérielle.

	TA systolique (mmHg)	TA diastolique (mmHg)
Au cabinet	140	90
Automesure ambulatoire	135	85
MAPA 24 heures	130	80
Jour	135	85
Nuit	120	75

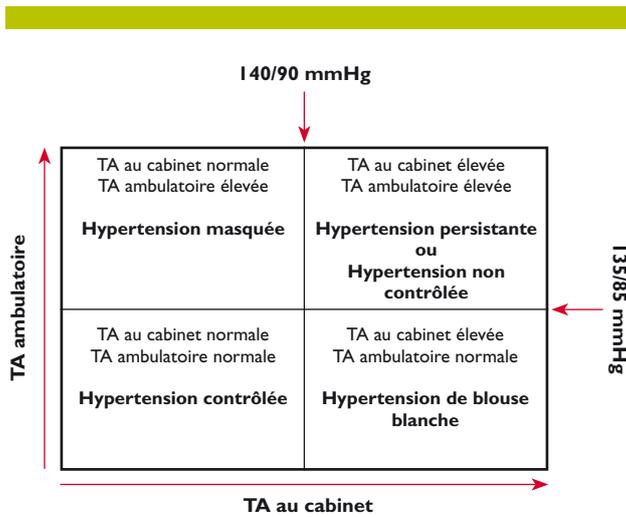


Figure 1. Catégories d'hypertension artérielle selon les recommandations européennes de 2007⁹
TA: tension artérielle.

a été réalisée sur une population de 1700 Danois.¹⁰ A la suite d'un suivi moyen de 9,5 années, les auteurs concluent que la TA ambulatoire est un excellent facteur prédictif de mortalité cardiovasculaire et globale. Cette étude a démontré une augmentation significative du risque relatif de mortalité cardiovasculaire de 1,51 (IC 95%: 1,28-1,77) pour chaque augmentation de TAS ambulatoire de 10 mmHg et de 1,43 (IC 95%: 1,26-1,61) pour chaque augmentation de 5 mmHg de la TAD ambulatoire. Étonnamment, la TA mesurée au cabinet s'est révélée un facteur prédictif moins puissant de mortalité cardiovasculaire et ne permet pas de prédire la mortalité globale.

La seconde étude, PAMELA (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazione),¹¹ a été réalisée au sein d'une cohorte de 2051 sujets du nord de l'Italie suivie durant une période moyenne de dix ans. Ainsi, cette étude a démontré une augmentation significative et exponentielle du risque cardiovasculaire et de la mortalité globale avec l'augmentation de la TA qu'elle soit mesurée en clinique, en ambulatoire ou à la maison. La valeur prédictive de la TA est meilleure lorsque les valeurs nocturnes sont incluses dans le modèle. Contrairement à l'étude citée précédemment, les mesures effectuées en ambulatoire et à la maison ne se sont pas révélées supérieures à la TA mesurée en clinique concernant le risque de morbidité/mortalité cardiovasculaires. Ces deux études corroborent le rôle des différentes méthodes de mesure de la tension, à la consultation et en ambulatoire, comme des outils d'évaluation complémentaires.

L'importance de la technique de mesure utilisée est particulièrement notable dans les grandes études cliniques dont les résultats peuvent être interprétés très différemment selon la mesure considérée. Un exemple récent est fourni par l'interprétation de l'étude ACCOMPLISH (Challenging the choice of antihypertensive medications in systolic hypertensive patients with cardiovascular risk).¹² Cette étude randomisée, en double aveugle, a été conçue pour comparer prospectivement deux combinaisons fixes de trai-

tement. 11 506 patients, présentant un risque cardiovasculaire élevé et une HTA mal contrôlée malgré un traitement antihypertenseur (≥ 2 médicaments), ont été inclus et randomisés pour recevoir une thérapie combinée de bénazépril (20 mg/jour) associé à soit de l'amlodipine (5 mg/jour), soit à de l'hydrochlorothiazide (HCTZ 12,5 mg/jour). Le critère de jugement principal était un critère composé de mortalité et de morbidité cardiovasculaires. La combinaison de traitement IEC-CCB a permis de réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires de 20% par rapport au groupe IEC-HCTZ. La moyenne des TA au cabinet s'est révélée légèrement (environ 1 mmHg), mais significativement plus basse dans le groupe IEC-CCB. Il est cependant intéressant de constater que les mesures de la TA sur 24 heures réalisées sur un sous-groupe de 573 patients n'ont pas montré de différence de pression significative entre les deux groupes. Sous réserve d'un possible biais de sélection introduit dans ce sous-groupe, les avantages cliniques de l'association IEC-CCB ne sembleraient donc pas pouvoir être expliqués par un meilleur contrôle de la TA, ce que sembleraient indiquer les valeurs enregistrées au cabinet médical.

Les résultats de cette sous-étude soulignent l'importance de la MAPA dans les grandes études cliniques. La plupart des essais réalisés dans le domaine de l'HTA se limitent à considérer les TA prises en consultation comme référence, sans contrôle concomitant du profil de 24 heures. Dans de nombreuses grandes études cliniques d'hypertension, l'interprétation des résultats différerait considérablement selon le type de TA considéré pour l'analyse.

TENSIONS ARTÉRIELLES CIBLES DANS LE TRAITEMENT

Lorsqu'on aborde le thème du traitement de l'HTA, deux questions s'imposent: à partir de quelle valeur faut-il commencer un traitement? Quelles sont les valeurs cibles à atteindre?

Nous avons essayé de répondre à la première question dans la discussion précédente. Dans les prochains chapitres, nous allons aborder la deuxième question.

Au court du temps, les pressions cibles à atteindre ont baissé. Les recommandations de 2007 ESH-ESC, propose que la TA soit réduite au moins au-dessous de 140/90 mmHg, voire à des valeurs plus basses si tolérées, pour tous les patients hypertendus.¹

La recommandation ayant pour objectif de maintenir la TA au-dessous de 140/90 mmHg pour les patients hypertendus à bas risque a été initialement soutenue par les données de l'étude MRC (Medical research council),¹³ publiée en 1985 et de l'étude HOT (Hypertension optimal treatment trial),¹⁴ publiée en 1998. Dans ce dernier essai, le nombre des complications cardiovasculaires a été comparé dans trois populations d'hypertendus chez lesquels trois différentes cibles de TAD étaient fixées (< 90 mmHg, < 85 mmHg, < 80 mmHg). Il faut cependant noter qu'il n'y a pas d'étude prospective qui définisse clairement le niveau de TAS idéal à obtenir dans l'hypertension artérielle essentielle.

Lorsque le nombre d'événements cardiovasculaires est



analysé en fonction du niveau tensionnel effectivement atteint au cours du traitement, les résultats des études prospectives démontrent que le bénéfice sur la prévention est en général d'autant plus important que la pression atteinte a été la plus basse. Toutefois, les évidences cliniques soutenant une baisse importante de la TA sont relativement faibles. C'est pourquoi, les éditeurs des directives européennes 2007¹ ont reconnu que «dans la version de 2003,¹⁵ la recommandation visant à réduire la TA au-dessous de 140/90 mmHg chez tous les patients hypertendus était seulement une mesure de prudence», tout en soulignant qu'«en 2007, il y avait des données plus solides pour soutenir ces lignes directrices». La référence à l'étude FEVER (The Felodipine event reduction study)¹⁶ est explicite. Cet essai a démontré que les patients hypertendus randomisés à un traitement actif, qui ont atteint des valeurs de TA 138,1/82,3 mmHg, avaient une réduction de 28% des accidents vasculaires cérébraux, des événements coronariens et de la mortalité cardiovasculaire par rapport à ceux du groupe placebo, qui sont restés à des valeurs de 141,6/83,9 mmHg. Toutefois, environ 42% des patients analysés avaient des antécédents de maladie cardiovasculaire et 13% étaient diabétiques, c'est-à-dire, qu'une proportion importante des sujets de l'étude appartenait à un groupe à risque élevé plutôt qu'à une population générale d'hypertendus. La revue *Cochrane Database*¹⁷ a récemment abordé cette question. Selon une analyse fondée uniquement sur des données d'essais randomisés contrôlés, cette revue a permis de conclure que : 1) l'évidence scientifique pour fixer des cibles systoliques de traitement est actuellement insuffisante et 2) le seul élément de preuve en faveur des objectifs actuellement recommandés concerne des valeurs diastoliques inférieures à 90-100 mmHg, mais il n'y a pas de réduction supplémentaire de la morbidité ou de la mortalité au-dessous de 85 mmHg.

Même si on manque d'évidence sur les cibles de 140 et 130 mmHg en termes de morbi-mortalité, les recommandations européennes 2009 restent inchangées. Toutefois, l'enthousiasme général à la faveur du concept «lower is better» semble s'estomper. Les résultats récents de l'étude ACCORD (Action to control cardiovascular risk in diabetes),¹⁸ qui ne démontrent pas de bénéfices évidents (à l'exception d'une réduction du risque d'accident vasculaire cérébral) d'une baisse de la TAS à 120 mmHg chez des patients hypertendus diabétiques, vont dans ce sens.

DÉBAT DE LA «COURBE EN J»

Dans le domaine de l'HTA, des évidences contradictoires apparaissent graduellement concernant les risques éventuels liés à une réduction excessive de la TA.

Plutôt que de démontrer un avantage progressif lié à une basse TA, plusieurs essais cliniques ont suggéré que le risque cardiovasculaire augmente si la TA est trop basse, ce qui constitue le phénomène de la «courbe en J». La «courbe en J» décrit la forme de la relation entre la TA obtenue et le risque de morbidité cardiovasculaire et/ou de mortalité. La forme en J reflète un risque accru à des niveaux de TA élevés, décroissant en parallèle avec la réduction des valeurs tensionnelles jusqu'à un nadir, au-

dessous duquel une baisse de la TA réaugmente le risque. Théoriquement, l'existence d'une relation de courbe en J entre le niveau de la TA et ce risque est probable car il vient forcément un moment où la TA devient trop faible pour maintenir une perfusion adéquate de certains organes vitaux, en particulier le cœur. En effet, le phénomène a été décrit initialement chez des patients coronariens car le remplissage coronaire se fait pendant la diastole.¹⁹ Ainsi, plusieurs études^{20,21} ont relevé que le risque d'événements coronariens diminue lorsqu'il correspond à une diastolique de 85-100 mmHg, pour ensuite remonter lors de valeurs inférieures à 80 à 85 mmHg. Trois mécanismes ont été proposés pour expliquer l'existence d'une courbe en J : 1) l'hypotension pourrait être un épiphénomène d'une maladie aiguë ou chronique conduisant à l'augmentation de la morbidité et la mortalité (causalité inverse) ; 2) les valeurs diastoliques basses pourraient être causées par une maladie athérosclérotique des gros vaisseaux sous-jacente et 3) le traitement antihypertenseur pourrait conduire à une hypoperfusion coronarienne lorsqu'il est trop intensif, et par conséquent à des événements ischémiques.

L'existence d'un phénomène de la «courbe en J» pour les événements coronariens a été confirmée dans plusieurs études prospectives randomisées (INVEST (International verapamil-trandolapril study),²² VALUE (Valsartan antihypertensive longterm use evaluation),²³ TNT (Treating to new targets study),²⁴ ONTARGET (Ongoing telmisartan alone and in combination with ramipril global endpoint),²⁵ SYST-EUR (Systolic hypertension in Europe),²⁶ HOT (Hypertension optimal treatment)¹⁴). Il faut cependant relever que le phénomène ne concerne pas nécessairement les autres organes comme le cerveau et le rein. Ainsi, concernant la prévention des accidents vasculaires cérébraux, plus la TA est basse meilleure est la prévention sans que l'on ait noté de «courbe en J».

CONCLUSIONS

Par nature, les lignes directrices représentent une «recette pratique», facile à appliquer dans la routine clinique. Toutefois, cette «simplification» implique une certaine rigidité qui n'est pas toujours soutenue par des arguments scientifiques. Cet article n'a pas visé à dénigrer l'utilité des lignes directrices dans le domaine de l'HTA mais plutôt à mettre en évidence certaines limites scientifiques et méthodologiques dans leur processus de développement, ce qui remet en question la valeur «absolue» des recommandations. En particulier, nous avons soulevé les difficultés de «définir» ce que l'on entend par «hypertension artérielle», des limites de l'utilisation des mesures au cabinet comme référence, des divergences en termes de résultats des différentes méthodes de mesure à la consultation par rapport à l'ambulatorio. Une difficulté majeure dans le développement de lignes directrices est d'intégrer rapidement les dernières données scientifiques, surtout si elles sont en désaccord avec la pensée en vogue. Ceci représente donc un défi important pour les différents organes scientifiques qui proposent des recommandations, et, à notre avis, les cibles risquent de changer encore à plusieurs reprises dans l'avenir. Dans tous les cas, les incerti-



tudes concernant les valeurs cibles de la pression artérielle ne devraient pas nous dérouter de notre devoir de prévenir les complications cardiovasculaires en traitant l'hypertension artérielle à des cibles raisonnables, soit < 140/90 mmHg. ■

Implications pratiques

- > La limite entre normo- et hypertension ne peut qu'être définie de façon arbitraire en fonction du risque cardiovasculaire que l'on peut considérer comme acceptable au niveau de la population
- > Les définitions d'hypertension artérielle au cabinet médical et hors du cabinet médical sont différentes
- > Les patients avec hypertension masquée ont un risque cardiovasculaire plus élevé que la norme; les patients avec hypertension de la blouse blanche sont plus à risque de devenir de vrais hypertendus avec les années
- > Les recommandations en vigueur suggèrent de viser à des tensions artérielles < 140/90 mmHg pour tous les patients hypertendus à bas risque cardiovasculaire
- > Le risque d'événements cardiaques ischémiques augmente lors de tensions artérielles diastoliques < 80-85 mmHg

Bibliographie

- 1 * Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, 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* 2007;25:1105-87.
- 2 * Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh report of the Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- 3 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
- 4 Pickering GW. The concept of essential hypertension. *Ann Intern Med* 1955;43:1153-60.
- 5 Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part I. Blood pressure measurement in humans: A statement for professionals from the Subcommittee of professional and public education of the American heart association council on high blood pressure research. *Hypertension* 2005;45:142-61.
- 6 * O'Brien E, Asmar R, Bellin L, et al. European society of hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003;21:821-48.
- 7 Kulbertus H. *Sémiologie des maladies cardiovasculaires*. Paris: Masson, Ref Type: Generic, 1998.
- 8 Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368-74.
- 9 Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European society of hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: A summary report of the Second international consensus conference on home blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2008;26:1505-26.
- 10 Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: A population-based study. *Hypertension* 2005;45:499-504.
- 11 Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777-83.
- 12 Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
- 13 MRC trial of treatment of mild hypertension: Principal results. Medical research council working party. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:97-104.
- 14 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- 15 2003 European society of hypertension-European society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
- 16 Liu L, Zhang Y, Liu G, et al. The Felodipine event reduction (FEVER) study: A randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23:2157-72.
- 17 ** Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Treatment blood pressure targets for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD004349.
- 18 Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
- 19 ** Messerli FH, Panjath GS. The J-curve between blood pressure and coronary artery disease or essential hypertension: Exactly how essential? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1827-34.
- 20 * Kaplan NM. What is goal blood pressure for the treatment of hypertension? *Arch Intern Med* 2001;161:1480-2.
- 21 Farnett L, Mulrow CD, Linn WD, Lucey CR, Tuley MR. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is there a point beyond which pressure reduction is dangerous? *JAMA* 1991;265:489-95.
- 22 Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International verapamil-trandolapril study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
- 23 Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet* 2004;363:2049-51.
- 24 Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, et al. Treating to new targets (TNT) study: Does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol* 2004;93:154-8.
- 25 Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
- 26 Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial investigators. *Lancet* 1997;350:757-64.

* à lire

** à lire absolument