



J. AMAR  
Service de Médecine Interne  
et d'Hypertension Artérielle,  
Hôpital Rangueil, CHU, TOULOUSE.

**L'objectif est la réduction du risque cardiovasculaire.**

**Pour y parvenir, il faut contrôler l'hypertension artérielle, les facteurs de risque associés : tabac, diabète, dyslipidémie, et traiter les maladies cardiovasculaires déclarées.**

**Le contrôle de l'HTA suppose d'avoir défini un objectif de pression à atteindre, de disposer d'un outil de mesure adapté, de déterminer et d'éradiquer les facteurs de résistance.**

**Il impose d'avoir informé le patient sur les enjeux, les objectifs et les moyens pour y parvenir, de mettre en œuvre des mesures hygiéno-diététiques et d'installer dans la plupart des cas un traitement médicamenteux fondé sur une combinaison de molécules.**

**Cette stratégie doit dès le départ être inscrite sur le long terme et suppose la mise en place d'un suivi programmé.**

## Stratégie pour une meilleure prise en charge de l'hypertendu

L'objectif de la prise en charge d'un patient hypertendu est la réduction du risque cardiovasculaire. Pour y parvenir, il faut contrôler l'hypertension artérielle et les autres facteurs de risque, traiter les maladies cardiovasculaires lorsqu'elles sont déclarées et inscrire le maintien de ces objectifs sur le long terme en établissant dès le départ un suivi programmé.

### ■ COMMENT CONTROLER L'HYPERTENSION ARTERIELLE ?

Un tiers seulement des hypertendus traités sont contrôlés. Comment dépasser ce constat sur lequel nous butons depuis de nombreuses années ?

#### 1. – Disposer d'un outil de mesure satisfaisant

La fréquence et l'amplitude de l'effet blouse blanche [1], la variabilité de la pression artérielle en consultation sont des obstacles décisifs en médecine générale comme en médecine spécialisée pour ajuster le traitement antihypertenseur des patients hypertendus non contrôlés selon les données de pression de consultation. En effet, par crainte légitime du sur-traitement et de la maladie iatrogène, les praticiens laissent une majorité de patients avec une HTA non contrôlée sous une monothérapie antihypertensive.

A cet égard, il est intéressant de noter que ces patients ont pour la plupart une pression systolique limite comprise entre 140 et 150 mmHg avec une pression diastolique à l'objectif [2-5], une zone de pression artérielle où la mesure de consultation peine à évaluer précisément la qualité du contrôle. Qui parmi nous modifie un traitement antihypertenseur sur la seule base d'une pression systolique de consultation fluctuant entre 140 et 150 mmHg ?

#### ● *L'automesure : une place de choix*

L'automesure est de nature à faire bouger les lignes. Amenée par les patients, soutenue par les recommandations, son usage est appelé à se généraliser. Il est proposé d'y avoir recours dans les cas suivants [6] :

– avant de débiter un traitement,

- si la PA est entre 140-179/90-109 mmHg et en l'absence d'une atteinte des organes cibles, d'antécédent cardio- ou cérébrovasculaire, de diabète ou d'insuffisance rénale,
- chez le sujet âgé (après s'être assuré de sa faisabilité),
- à tout moment de la prise en charge en cas d'HTA résistante et dans l'évaluation thérapeutique.

On soulignera la mention particulière dont fait l'objet le sujet âgé. La variabilité tensionnelle accrue caractérisant cette population rend en effet la gestion du traitement antihypertenseur basée sur la seule pression de consultation particulièrement malaisée.

L'usage de l'automesure doit être encadré par le praticien et assorti d'une information et d'une éducation. C'est l'occasion pour le praticien d'initier son malade à la notion du risque cardiovasculaire et au bénéfice attendu de la prise en charge : le traitement antihypertenseur réduit d'environ 40 % le risque d'accident vasculaire cérébral et de 25 % le risque d'infarctus du myocarde. Il est aussi important d'expliquer le caractère physiologique de la variabilité de la pression artérielle (nous connaissons tous le mauvais pronostic attaché à l'absence d'élévation de la pression artérielle en cas de stress physique ou mental) et de fait la nécessité d'effectuer les mesures dans des conditions standardisées. Cette démarche éducative est indispensable pour disposer de renseignements interprétables et éviter que cet outil ne devienne un facteur de stress pour le malade et son médecin traitant.

Nous ne ferons ici que rappeler brièvement la règle des "3" : les recommandations préconisent d'effectuer 3 mesures le matin, 3 mesures le soir 3 jours de suite. La moyenne de ces 18 mesures est calculée. L'objectif est une PA < 135/85 mmHg. Si le patient n'a pas déjà choisi son matériel, il faudra l'orienter vers un appareil huméral. Les risques d'erreur sont augmentés dans les appareils de poignet où la mesure est très tributaire de la position de celui-ci. Dans une étude très pratique, X. Girerd *et al.* (ESH, Madrid 2006) ont évalué les différences de PA mesurées par un appareil d'automesure de poignet selon la position du bras et cela en référence à la pression mesurée par un appareil d'automesure au bras. Il apparaît que la position dite "poignet-coude" où le poignet servant pour la mesure repose sur le coude opposé donne les résultats les plus proches de l'appareil d'automesure au bras. A l'inverse la position dite "poignet-épaule" où le poignet est positionné à la hauteur de l'épaule opposée comme le préconise le fabricant fournit des résultats sensiblement inférieurs. De fait, la position "poignet-coude" est à préconiser si le patient dispose d'un appareil de poignet.

### ● *Quelle place pour la mesure ambulatoire de la pression artérielle*

La MAPA sera un outil de choix lorsque l'éducation du patient n'est pas réalisable ou pas souhaitée. Elle sera également à privilégier lorsque l'on aura un doute sur la fiabilité des mesures. Enfin, elle donne accès à la pression de nuit et à la variabilité de la pression artérielle. C'est un outil indispensable pour diagnostiquer et surtout surveiller un patient atteint de dysautonomie, le plus souvent associée à un diabète ou à une maladie de Parkinson.

### 2. – Il faut déterminer l'objectif de pression artérielle à atteindre

Pour parvenir au contrôle, il faut au préalable en avoir défini le seuil. Les recommandations nous proposent d'amener l'ensemble des hypertendus en dessous de 140/90 mmHg et les diabétiques et les insuffisants rénaux en dessous de 130/80 mmHg.

Ce message a le grand mérite d'être simple et facile à mémoriser. Il laisse toutefois subsister une zone grise. Que faire d'un patient traité ayant une pression systolique élevée et une pression diastolique basse par exemple 150/65 mmHg ? Faut-il intensifier encore le traitement surtout s'il est à haut risque ? Les études randomisées ne nous donnent pas la réponse (on ne dispose pas d'une étude HOT pour la pression systolique). Les études d'observation telles que la Rotterdam Study [7] incitent à la prudence. En dessous de 65 mmHg de pression artérielle diastolique, il apparaît chez l'hypertendu âgé traité une courbe en U avec une ré-augmentation du risque cardiovasculaire qui n'est pas observée chez le patient non traité.

### 3. – Il faut rechercher et éradiquer les facteurs de résistance

Ceux-ci sont nombreux, faciles à dépister par l'interrogatoire mais souvent difficiles à éliminer. Au premier rang figurent les défauts d'observance : observance médicamenteuse et surtout hygiéno-diététique. Qui dira la difficulté d'obtenir un contrôle de l'HTA chez un patient consommant 20 g de sel par jour ? L'alcool est aussi un obstacle. Une consommation excessive d'alcool (> 2 verres par jour) est un puissant facteur d'élévation tensionnelle. C'est aussi souvent l'indice d'une observance douteuse. Viennent ensuite la consommation régulière de réglisse, d'antésite et les causes iatrogènes : œstrogènes de synthèse, vasoconstricteurs nasaux, ciclosporine, indinavir, venlafaxine, sibutramine, susceptibles d'élever par eux-mêmes, la pression artérielle. Il faut mentionner l'utilisation de substances illicites telles que la cocaïne. Enfin, l'administration d'inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine et certains anti-épileptiques, à l'exception notable de l'acide val-

proïque, sont susceptibles de limiter les effets hypotenseurs de médicaments à métabolisme hépatique tels que les inhibiteurs calciques en augmentant leur élimination.

Les **anti-inflammatoires non stéroïdiens** méritent une mention spéciale. Prescrits ou consommés dans le cadre de l'automédication, ils sont responsables d'élévation de la pression artérielle parfois de grande amplitude, en particulier chez les hypertendus traités par bloqueurs du système rénine : inhibiteur d'enzyme de conversion, ARA2 ou bêtabloquant. En effet, ils sont responsables d'une rétention hydrosodée contre laquelle ces classes médicamenteuses sont peu efficaces. L'effet presseur des AINS est dose-dépendant et peut aussi se voir en cas d'utilisation généreuse et prolongée de topiques. Enfin, la rétention hydrosodée et l'élévation de la pression artérielle qu'ils provoquent sont des facteurs d'insuffisance cardiaque, en particulier diastolique, chez ces patients hypertendus.

Le dernier facteur de résistance à rechercher systématiquement est la présence d'un **syndrome d'apnée du sommeil (SAS)**. Le patient atteint est plutôt un homme obèse se plaignant d'asthénie matinale, de céphalées, d'asthénie sexuelle, de tendance à l'endormissement diurne avec parfois un accident de voiture inexplicé. Le conjoint décrit une ronchopathie avec apnée. Une fois le diagnostic évoqué, il faut le confirmer à l'aide d'un enregistrement polygraphique du sommeil. On peut espérer de la correction du SAS une réduction de la pression artérielle nocturne mais aussi diurne. L'ampleur de la baisse de la pression artérielle sera d'autant plus importante que le SAS sera sévère et que sa correction par la CPAP sera effective.

#### 4. – Il faut envisager la possibilité d'une HTA secondaire

Il faut attacher beaucoup d'importance au profil de l'HTA. Par exemple, une HTA apparaissant chez un sujet jeune, surtout si elle paraît imméritée : l'absence de contexte familial ou de facteur d'extériorisation impose de poursuivre le bilan même si l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens biologiques systématiques n'amènent pas d'orientation étiologique claire. Si l'histoire n'est pas évocatrice, un bilan minimum est requis lors de la prise en charge initiale : un dosage sanguin systématique du potassium, de la créatinine et une évaluation du sédiment urinaire par la bandelette.

#### 5. – Au terme de ce bilan, quelle prise en charge ?

Une fois l'HTA confirmée avec un délai plus ou moins long selon le niveau de risque global, des mesures hygiéno-diététiques et/ou un traitement médicamenteux seront à proposer.

Pour parvenir au contrôle tensionnel, il faut :

- disposer d'un outil de mesure adapté,
- s'être fixé un objectif de pression artérielle,
- analyser et éradiquer si cela est possible les facteurs de résistance,
- informer et éduquer son patient sur les enjeux et les objectifs,
- installer un traitement antihypertenseur : dans la plupart des cas une combinaison,
- instaurer un suivi programmé.

#### ● Mesures hygiéno-diététiques

Elles ont été explicitées dans les dernières recommandations :

- limitation de la consommation en sel jusqu'à 6 g/j,
- réduction du poids en cas de surcharge pondérale, afin de maintenir l'indice de masse corporelle en dessous de 25 kg/m<sup>2</sup> ou, à défaut, afin d'obtenir une baisse de 10 % du poids initial,
- pratique d'une activité physique régulière, adaptée à l'état clinique du patient, d'au moins 30 mn, environ 3 fois par semaine,
- limiter la consommation d'alcool à moins de 3 verres de vin ou équivalent par jour chez l'homme et 2 verres de vin ou équivalent par jour chez la femme,
- régime alimentaire riche en légumes, en fruits et pauvre en graisses saturées (graisse d'origine animale),
- arrêt du tabac, associé si besoin à un accompagnement du sevrage tabagique.

**Les mesures hygiéno-diététiques sont recommandées chez tous les patients hypertendus quel que soit leur niveau tensionnel, avec ou sans traitement pharmacologique associé.**

#### ● Traitement médicamenteux

Le traitement initial sera une monothérapie choisie parmi les 5 grandes classes : diurétiques, inhibiteurs calciques, bêtabloquants, IEC, ARA2 en monothérapie ou on pourra faire le choix d'une association minidosée : perindopril + indapamide ou bisoprolol + hydrochlorothiazide. En cas de réponse tensionnelle insuffisante au traitement initial, on propose une bithérapie en deuxième intention dans un délai d'au moins 4 semaines. On pourra instaurer une bithérapie dans un délai plus court si :

- PA  $\geq$  180-110 mmHg,
- PA est comprise entre 140-179/90-109 mmHg avec un risque cardiovasculaire élevé. Cependant, après 4 semaines d'un traitement initial, en cas d'absence totale de réponse à ce traitement ou d'effets indésirables, il est recommandé de changer de classe thérapeutique.

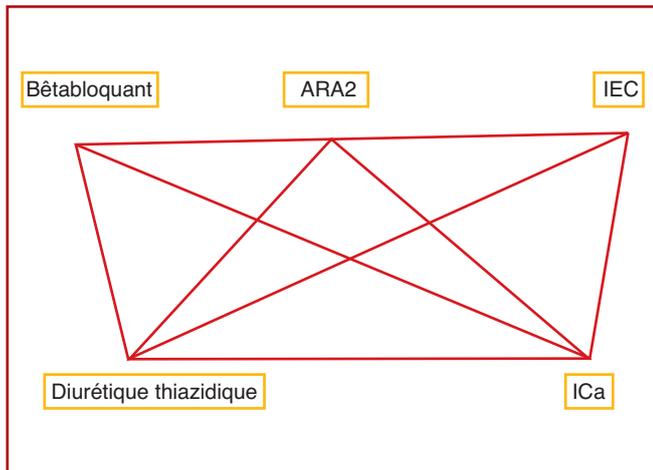


Fig. 1 : Bithérapies synergiques ou additives.

Le choix des bithérapies additives ou synergiques proposées dans les recommandations est montré dans la **figure 1**. La nouveauté est la reconnaissance du bien-fondé de l'association inhibiteur calcique + diurétique. En résumé, toutes les combinaisons sont licites sauf les associations en bithérapie de bloqueurs du système rénine-angiotensine : bêtabloquant, IEC ou ARA2. Bien entendu, les précautions d'emploi demeurent pour l'association de bêtabloquants et de vérapamil ou de diltiazem.

### 5. – Il faut organiser le suivi

Chez le patient équilibré, il est recommandé d'effectuer une consultation tous les 3 mois environ en cas de risque cardiovasculaire élevé et une consultation tous les 6 mois dans les autres cas. L'objectif de ces visites de suivi est d'évaluer le devenir des autres facteurs de risque, la qualité du contrôle tensionnel, la tolérance clinique et biologique du traitement, ses effets secondaires, l'apparition ou l'aggravation de maladies cardiovasculaires.

Chez les patients appartenant aux catégories sociales les plus défavorisées, un suivi plus rapproché est recommandé, quel que soit le niveau de risque.

Les recommandations encouragent la mise en place "d'un suivi des patients les plus à risque, dans le cadre d'un programme éducatif et/ou d'un réseau de soins incluant d'autres acteurs de santé (pharmaciens, infirmiers, diététiciens)".

Il est recommandé de doser la créatininémie et la kaliémie dans les 7 à 15 jours après la prescription d'IEC ou

d'ARA2. Il paraît prudent de faire de même si l'on prescrit un diurétique en y associant un dosage de la natrémie. Les risques de mort subite liés à l'hypokaliémie sous diurétique ont été particulièrement bien documentés [8]. Dans une ré-analyse de l'étude SHEP, il a été suggéré que l'apparition d'une hypokaliémie sous faible dose diurétique annulait le bénéfice retiré du traitement de l'HTA systolique pure du sujet âgé [9].

### ■ CONTROLER LES AUTRES FACTEURS DE RISQUE

On s'attachera avant tout à évaluer les facteurs de risque, c'est-à-dire les paramètres dont la modification sous l'effet du traitement est de nature à modifier le pronostic. Ils ne sont pas légion : le tabagisme, la dyslipidémie, le diabète. L'interrogatoire, le dosage de la glycémie à jeun et l'exploration d'une anomalie lipidique permettent de les cerner.

Quel que soit le niveau de pression artérielle, il faut encourager le patient à interrompre son intoxication tabagique. Les vertus du conseil minimum "Il faut arrêter de fumer" ont été établies.

### ■ RECHERCHER ET TRAITER LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES DECLAREES

Seuls l'interrogatoire, l'examen et le tracé ECG sont exigés en première intention. Nous avons souhaité à l'occasion de cette revue faire un bref rappel sur l'intérêt et les limites du dosage de la microalbuminurie, de l'examen du fond d'œil et de la mesure de l'épaisseur intima-média.

#### 1. – La microalbuminurie

Selon les recommandations de l'ANAES 2003, "La microalbuminurie désigne une albuminurie peu importante non détectée par les méthodes traditionnelles de mesure ou de dépistage bandelette de la protéinurie".

Le dosage peut être effectué sur les urines de 24 heures (résultat en mg/24 heures) ou sur les urines de 4 heures (ou sur les urines de la nuit) (résultat en  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), ou sur un échantillon d'urine, exprimé en rapport de concentration albumine/créatinine en mg/mmoL ou en mg/g. Le dosage de la microalbuminurie doit être effectué à 3 reprises et le diagnostic de microalbuminurie à caractère permanent est affirmé lorsqu'au moins deux des trois examens objectivent une microalbumi-

nurie. On définit comme microalbuminurie des taux de 20-200  $\mu\text{g}/\text{min}$  ou 30-300 mg/24 heures, ou rapport albuminurie/créatininurie  $> 2 \text{ mg}/\text{mmolL}$ .

### ● *Chez l'hypertendu non diabétique*

Il s'agit d'un marqueur de risque d'évaluation difficile et dont l'intérêt pratique paraît faible. L'étude INTERHEART [10] a démontré qu'avec les facteurs de risque traditionnels on prédisait 90 % du risque de maladie coronaire. Dès lors, il paraît logique de se concentrer sur ces paramètres et plus particulièrement sur ceux dont on sait qu'en les modifiant on améliore le pronostic : tabac, pression artérielle, dyslipidémie, diabète.

### ● *Chez l'hypertendu diabétique*

**>>> Chez l'hypertendu diabétique de type 1 :** la présence d'une microalbuminurie témoigne d'une atteinte rénale.

**>>> Chez l'hypertendu diabétique de type 2 :** la présence d'une microalbuminurie est un marqueur de gravité générale (notamment vis-à-vis du risque cardiovasculaire) de la maladie plus qu'un marqueur spécifiquement néphrologique. Elle incitera à renforcer la prise en charge dans tous les domaines.

Une recherche de microalbuminurie est recommandée chez les sujets diabétiques de types 1 et 2 une fois par an si la recherche de protéinurie est négative à la bandelette urinaire.

### ● *Chez l'hypertendu insuffisant rénal*

Chez le patient atteint d'insuffisance rénale chronique modérée (clairance de la créatininémie comprise entre 30 et 60 mL/min), les recommandations de la HAS [11] proposent de considérer l'obtention d'une protéinurie  $< 0,5 \text{ g}/24 \text{ h}$  comme un objectif thérapeutique. Les outils envisagés pour y parvenir sont un contrôle strict de la pression artérielle (PA  $< 130/80 \text{ mmHg}$ ), l'utilisation d'IEC ou de "sartans", et le cas échéant la combinaison des deux sous surveillance biologique stricte.

## 2. – Le fond d'œil

L'examen du fond d'œil chez l'hypertendu sera indiqué s'il existe une baisse de l'acuité visuelle ou s'il s'agit d'un patient diabétique. En effet, selon les recommandations [12], un bilan ophtalmologique effectué par un ophtalmologiste doit être pratiqué dès le diagnostic, puis une fois par an chez le diabétique de type 2 non compliqué. Ce bilan doit comprendre

notamment un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire réalisé au biomicroscope. L'angiographie à la fluorescéine n'est pas un examen de dépistage et n'a pas d'indication dans le suivi tant que l'examen biomicroscopique du fond d'œil ne montre pas de complications. L'examen du fond d'œil est également requis si l'on suspecte une HTA en voie d'accélération ou une HTA maligne.

Il existe des situations où l'élévation de la pression artérielle est telle qu'elle entraîne une souffrance artériolaire responsable d'une ischémie rénale qui à son tour va provoquer une augmentation de la pression artérielle. Ce cercle vicieux définit l'HTA accélérée ou maligne : son pronostic spontané est le décès. Cette souffrance artériolaire a une traduction à l'examen du fond d'œil : on y découvre exsudats, hémorragies, nodules dysoriques, œdème. Ces anomalies peuvent être associées à d'autres signes de souffrance viscérale : encéphalopathie hypertensive, insuffisance rénale aiguë, œdème aigu du poumon... Ils imposent une réduction rapide du niveau de pression artérielle. L'HTA maligne en France est devenue rare sans être exceptionnelle. On peut la rencontrer par exemple chez des patientes maintenues sous œstrogènes de synthèse malgré une HTA ou chez des sujets n'ayant pas accès au soin ou ne désirant pas prendre de médicament.

Dans les autres situations, l'examen du fond d'œil n'a pas d'intérêt à titre systématique. En effet, l'autre anomalie détectable à l'examen du fond d'œil chez l'hypertendu est liée au remodelage artériolaire favorisé par l'hypertension artérielle mais aussi par les autres facteurs de risque : c'est le classique signe du croisement. Sa découverte ne va pas modifier la prise en charge. Son dépistage ne doit donc pas être systématique.

## 3. – La mesure de l'épaisseur intima-média

De nombreuses études d'observation ont démontré la valeur pronostique de l'épaisseur intima-média carotidienne :

- dans les études transversales, l'épaisseur intima-média est associée à la plupart des facteurs de risque : pression artérielle, hypercholestérolémie, diabète, obésité abdominale, fibrinogène, acide urique, hypertrophie ventriculaire gauche...
- dans les études prospectives, l'épaisseur intima-média prédit le risque de survenue de la maladie coronaire et de l'accident vasculaire cérébral. Dans une étude parue en 1999, O'Leary *et al.* [13] montrent qu'une augmentation de l'épaisseur d'une déviation standard (0,5 mm) est associée à une augmentation du risque de l'ordre de 35 %.

Cependant, sa mesure n'est pas préconisée en routine chez l'hypertendu :

- en effet, la méthode de mesure, en particulier le site de la mesure n'est pas standardisé. Une augmentation de l'épaisseur intima-média au niveau de la carotide primitive n'a pas la même signification physiopathologique qu'une augmentation de même ampleur au niveau de la carotide interne. Ces deux sites ne sont pas soumis aux mêmes forces mécaniques et n'ont pas la même propension à l'athérome. A cet égard, les corrélations observées entre l'épaisseur intima-média et les facteurs de risque diffèrent nettement selon le site de mesure. Un épaississement au niveau de la carotide primitive est en général bien corrélé à l'âge et à la pression systolique ; au niveau des carotides internes, les lipides athérogènes sont prépondérants,
- la quantité d'information qu'elle amène en complément des facteurs de risque traditionnels est faible,
- à l'inverse de ce qui a été observé avec les statines, la diminution de l'épaisseur intima-média sous antihypertenseur n'a pas été toujours associée à une amélioration du pronostic (c'est par exemple le cas dans l'étude MIDAS [14]) : ce n'est donc pas un bon critère de substitution dans l'hypertension. Cette différence avec les hypolipémiants tient sans doute à ce que l'on ne sait pas discerner dans la régression de l'épaisseur intima-média, ce qui revient à une diminution de l'intima et de la média.

## ■ CONCLUSION

Un tiers environ des hypertendus traités sont contrôlés. Il est possible de dépasser ce constat. L'automesure, la définition d'un objectif manométrique à atteindre, la recherche systématique des facteurs de résistance par l'interrogatoire, l'utilisation de combinaison d'antihypertenseurs, la mise en œuvre d'un suivi programmé sont autant de clés pour parvenir à contrôler le plus grand nombre avec un bénéfice attendu d'ampleur sur le pronostic cardiovasculaire. ■

## Bibliographie

1. BOBRIE G, CHATELLIER G, GENES N, CLERSON P, VAUR L, VAISSE B, MENARD J, MALLION JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*, 2004; 291 : 1342-9.
2. AMAR J, CAMBOU JP, TOUZE E, BONGARD V, JULLIEN G, VAHANIAN A, COPPE G, MAS JL. ECLAT1 Study Investigators. Comparison of hypertension management after stroke and myocardial infarction : results from ECLAT1 – a French nationwide study. *Stroke*, 2004; 35 : 1579-83.
3. AMAR J, CHAMONTIN B, GENES N, CANTET C, SALVADOR M, CAMBOU JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens*, 2003; 21 : 199-205.
4. CHARPENTIER G, GENES N, VAUR L, AMAR J, CLERSON P, CAMBOU JP, GURET P. ESPOIR Diabetes Study Investigators. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes : a nationwide French survey. *Diabetes Metab*, 2003; 29 : 152-8.
5. AMAR J, VAUR L, PERRET M, BAILLEAU C, ETIENNE S, CHAMONTIN B. PRATIK study investigators. Hypertension in high-risk patients : beware of the underuse of effective combination therapy (results of the PRATIK study). *J Hypertens*, 2002; 20 : 779-84.
6. Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle – Actualisation 2005. <http://www.anaes.fr>
7. VOKO Z, BOTS ML, HOFMAN A, KOUDESTAAL PJ, WITTEMAN JC, BRETELER MM. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. *Hypertension*, 1999; 34 : 1181-5.
8. SISCOVICK DS, RAGHUNATHAN TE, PSATY BM, KOEPEL TD, WICKLUND KG, LIN X, COBB L, RAUTAHARJU PM, COPASS MK, WAGNER EH. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med*, 1994; 330 : 1852-7.
9. FRANSE LV, PAHOR M, DI BARI M, SOMES GW, CUSHMAN WC, APPLIGATE WB. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension*, 2000; 35 : 1025-30.
10. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, BAUTISTA L, FRANZOSI MG, COMMERFORD P, LANG CC, RUMBOLDT Z, ONEN CL, LISHENG L, TANOMSUP S, WANGAI P JR, RAZAK F, SHARMA AM, ANAND SS. INTERHEART Study Investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries : a case-control study. *Lancet*, 2005; 366 : 1640-9.
11. Diagnostic de l'insuffisance rénale chronique chez l'adulte <http://www.anaes.fr> (document mis en ligne le 13/02/2003).
12. Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications. <http://www.anaes.fr> (janvier 1999)
13. O'LEARY DH, POLAK JF, KRONMAL RA, MANOLIO TA, BURKE GL, WOLFSON SK JR. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 1999; 340 : 14-22.
14. BORHANI NO, MERCURI M, BORHANI PA, BUCKALEW VM, CANOSSA-TERRIS M, CARR AA, KAPPAGODA T, ROCCO MV, SCHNAPER HW, SOWERS JR, BOND MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA*, 1996; 276 : 785-91.