



X. GIRERD
Service d'Endocrinologie Métabolisme,
Unité de Prévention Cardiovasculaire,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, PARIS.

LE PROGRAMME ONTARGET A PERMIS L'AMELIORATION DES CONNAISSANCES POUR LA PRISE EN CHARGE DES SUJETS AYANT UN RISQUE CARDIOVASCULAIRE ELEVE

Avec la publication entre mars et septembre 2008 de quatre articles relatifs aux principaux résultats du programme ONTARGET, nous disposons maintenant des réponses concernant l'efficacité de différents moyens de blocage du SRA pour prévenir les complications cardiovasculaires. La démonstration dans l'étude HOPE d'un bénéfice de l'utilisation d'un IEC chez des patients à risque élevé (ceux se trouvant dans une situation de prévention secondaire et les diabétiques avec une atteinte d'organe cible déjà présente) a conduit à tester l'hypothèse que d'autres moyens de blocage par un ARA2 ou par l'association IEC et ARA2 permettrait d'optimiser la prévention cardiovasculaire chez les sujets à plus haut risque.

Le principal résultat du programme ONTARGET [1] a été de démontrer que la balance bénéfique de prévention/tolérance devenait le principal critère de choix pour l'utilisation des bloqueurs du SRA. Ainsi, la balance bénéfique de prévention/tolérance est la plus défavorable pour le double blocage IEC + ARA2 [4] alors que le telmisartan a montré que la balance bénéfique de prévention/tolérance était la plus favorable du fait d'un nombre d'arrêts de traitement plus faible au cours du suivi du traitement.

Mais les informations apportées par le programme ONTARGET ne se sont pas limitées à ces aspects pharmacologiques. En effet, les études PROFESS [2] et TRANSCEND [3] ont permis de réaliser des évaluations contre placebo des effets du

Hypertension artérielle : quoi de neuf ?

blochage du SRA par un ARA2, le telmisartan. L'absence de différence statistiquement significative sur les critères principaux de ces deux études a permis de mieux comprendre les raisons pouvant conduire, sur plusieurs milliers de patients, à ne pas observer la confirmation d'une hypothèse de supériorité qui semblait pourtant acquise dès le début de l'essai. La principale raison est le manque de puissance statistique rencontré dans ces études qui, bien que menées sur de grandes populations de patients, ont colligé une incidence d'événements plus faible que celle imaginée. La bonne prise en charge médicale des patients en prévention secondaire des maladies cardiovasculaires est la principale explication au manque de puissance rencontré dans ces études, car le nombre d'événements du groupe placebo était plus faible qu'escompté. Il est ainsi très difficile de démontrer le bénéfice d'un traitement si les patients inclus dans l'étude deviennent tous "biens portants". Si on ne peut que se réjouir de voir que la prise en charge par les médicaments de la prévention (statines, antihypertenseurs, antiagrégants) permet aujourd'hui de diminuer de façon radicale la fréquence des complications cardiovasculaires, cet avantage conduit malheureusement à induire des résultats négatifs dans des études contre placebo !

En pratique, ce sont les méta-analyses qui permettent de sortir de cette impasse et de confirmer les tendances observées par les études qui manquent de puissance. Ainsi, c'est en réalisant une méta-analyse [3] des résultats des études PROFESS et TRANSCEND que l'on obtient la preuve statistiquement significative que l'utilisation de l'ARA2 du programme ONTARGET, le telmisartan, permet une prévention significative des complications cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, AVC, infarctus et hospitalisation pour insuffisance cardiaque) avec un *odds ratio* de 0,93 (0,86-0,99) chez les sujets ayant un risque élevé de complications cardiovasculaires. L'ensemble de ces données indiquent que le telmisartan peut prétendre à devenir une alternative thérapeutique au ramipril chez les sujets à haut risque vasculaire.

POINTS FORTS

- Le programme ONTARGET apporte des réponses concernant l'efficacité de différents moyens de blocage du SRA pour prévenir les complications cardiovasculaires. Les données indiquent que le telmisartan peut prétendre à devenir une alternative thérapeutique au ramipril chez les sujets à haut risque vasculaire.
- ACCOMPLISH démontre que, pour la bithérapie antihypertensive, le diurétique n'est plus automatique chez l'hypertendu avec atteinte vasculaire et anomalies métaboliques.
- HYVET démontre qu'il est justifié de poursuivre le traitement chez les hypertendus qui atteignent l'âge de 80 ans et chez ceux qui ne sont pas encore traités à cet âge, la mise en route d'un traitement antihypertenseur médicamenteux apporte des bénéfices, car elle permet de prévenir certaines complications cardiovasculaires.
- Chez les adultes âgés de 18 à 74 ans vivant en France métropolitaine, la prévalence d'une PAS/PAD \geq 140/90 mmHg est de 23 % alors qu'un traitement antihypertenseur est pris par 15,6 % de l'ensemble de cette population. Si l'HTA est traitée, elle est contrôlée chez 50,9 % des sujets avec un contrôle meilleur chez les femmes (58,5 %), mais plus faible après 65 ans (42,5 %).

ACCOMPLISH DEMONTE QUE,
POUR LA BITHERAPIE ANTIHYPERTENSIVE,
LE DIURETIQUE N'EST PLUS AUTOMATIQUE
CHEZ L'HYPERTENDU AVEC ATTEINTE
VASCULAIRE ET ANOMALIES METABOLIQUES

En 2008 a été publiée l'étude ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) [5] dont l'objectif était d'évaluer les bénéfices sur la prévention des complications cardiovasculaires d'un traitement de l'hypertension composé d'une association d'antihypertenseurs comportant un IEC – le bédézépril – auquel était combiné soit un diurétique thiazidique – l'HCTZ –, soit un antagoniste calcique, l'amlodipine.

Pour la première fois, dans une étude du traitement dans le domaine de l'HTA, il a été imposé que tous les sujets inclus soient traités par une association d'antihypertenseurs et que les traitements de l'étude soient administrés sous la forme d'une association fixe.

L'étude a inclus 11 508 hypertendus déjà traités pour hypertension pour 97 % d'entre eux et dont 74 % recevaient déjà au moins deux antihypertenseurs. Ces hypertendus devaient être âgés de plus de 55 ans et présenter une atteinte clinique d'un organe cible ou un diabète. Finalement, les patients inclus avaient un profil clinique caractérisé par une obésité (50 % des cas), un diabète (60 % des sujets) dans un contexte de pré-

vention secondaire (24 % d'antécédents d'IDM et 13 % d'antécédents d'AVC), et 40 % étaient âgés de plus de 70 ans.

L'objectif était d'obtenir le contrôle tensionnel des hypertendus avec la limite d'une PAS/PAD < 140/90 mmHg ou de 130/80 mmHg pour les diabétiques ou les insuffisants rénaux. Les traitements antihypertenseurs prescrits étaient selon le groupe soit la combinaison fixe amlodipine/bédézépril 5/40 mg, soit la combinaison fixe bédézépril/hydrochlorothiazide 40/12,5 mg. Au cours du premier trimestre de suivi, les doses d'amlodipine ou d'HCTZ étaient, si nécessaire, doublées, puis un bêtabloquant ou la clonidine pouvaient être ajoutés à la combinaison fixe.

L'étude prévue pour durer 5 années a été stoppée après un suivi moyen de 39 mois, car une différence dans la prévention des complications (décès CV, IDM fatals ou non, AVC fatals ou non, hospitalisation pour angor instable, revascularisation coronaire) a été observée. Une diminution de 20 % des complications dans le groupe des patients traités par la combinaison fixe contenant l'amlodipine a été montrée par comparaison au groupe de patients traités par la combinaison fixe contenant de l'HCTZ. Le bénéfice reste comparable si le critère de jugement excluait les revascularisations, un événement cardiovasculaire dont le caractère est très dépendant de la pratique médicale de chaque investigateur.

L'analyse des résultats de l'étude ACCOMPLISH conduit à faire les observations suivantes : comme la baisse tensionnelle et le pourcentage de contrôle des sujets a été presque identique dans les deux groupes (différence de moins de 1 mmHg pour la PAS à la fin de l'étude), le bénéfice montré sur la prévention des complications n'est pas simplement attribuable à un effet "pression artérielle". Alors qu'à l'inclusion 37,5 % des sujets avaient une PA < 140/90 mmHg, les stratégies thérapeutiques utilisées dans l'essai ont conduit à obtenir une PA < 140/90 mmHg chez 75 % des patients, ce qui constitue un des meilleurs résultats jamais obtenus dans un essai de traitement de l'HTA. Pour obtenir ce résultat, une combinaison fixe a été suffisante chez 70 % des sujets, mais une tri- ou quadri-thérapie s'est imposée chez les autres patients.

Le nombre absolu des événements cardiovasculaires de 1 176 complications conduit à calculer que l'incidence de survenue d'une première complication cardiovasculaire est de moins de 10,0 % sur une durée de 39 mois. Cette incidence est une des plus basses parmi les essais cardiovasculaires récents réalisés chez les hypertendus âgés. Cette faible incidence pourrait être la conséquence du très bon contrôle tensionnel

obtenu et de l'effet préventif apporté par les traitements associés prescrits chez ces patients, en particulier la prescription d'une statine qui était réalisée chez 67 % des sujets inclus.

La démonstration qu'il est plus favorable pour prévenir les complications cardiovasculaires chez l'hypertendu d'associer à un bloqueur du système rénine-angiotensine de l'amlodipine plutôt que de l'HCTZ constitue une information thérapeutique importante. Avec les conclusions de l'étude ACCOMPLISH, il est aujourd'hui possible de dire que "dans la bithérapie, le diurétique n'est plus automatique" et de promouvoir la place de l'antagoniste calcique comme une thérapeutique d'association plus performante pour la prévention des complications chez certains hypertendus.

HYVET MONTRE LA CONDUITE A TENIR CHEZ L'HYPERTENDU AGE DE PLUS DE 80 ANS

L'objectif de l'étude HYVET [6] était d'évaluer, par comparaison au placebo, l'efficacité hypotensive d'un traitement antihypertenseur et ses bénéfices pour prévenir les complications cardiovasculaires chez des sujets âgés de plus de 80 ans. Chez 3845 hypertendus (PAS > 160 mmHg) âgés de 80 ans ou plus et dont 65 % étaient déjà traités par des antihypertenseurs, tous les traitements antihypertenseurs ont été stoppés pendant 2 mois puis, en double aveugle, un placebo ou de l'indapamide 1,5 mg ont été prescrits, associés si besoin au perindopril 2 mg puis 4 mg afin d'atteindre un objectif tensionnel d'une PAS/PAD < 150/80 mmHg.

L'étude a été arrêtée après 2 ans de suivi en raison d'une réduction significative du critère principal (AVC mortel ou non mortel) et de la mortalité toutes causes en faveur du groupe traité par antihypertenseur. Une baisse tensionnelle de -15/6 mmHg de plus qu'avec le placebo a été notée, et 48 % des sujets parvenaient à un contrôle de leur pression artérielle < 150/80 mmHg.

Pour obtenir ce résultat tensionnel, une monothérapie par indapamide 1,5 mg/j a été suffisante chez 26 % des sujets, une bithérapie avec le perindopril à 2 mg a été utilisée chez 24 % et avec perindopril 4 mg chez 50 %.

La prévention des complications a été observée pour la mortalité totale (baisse de 21 % ; $p = 0,019$) pour l'ensemble des événements cardiovasculaires (diminution de 34 % ; $p < 0,001$). Le nombre des AVC mortels ou non qui constituait le critère principal a diminué de 30 % ($p = 0,055$). Une pré-

vention de l'insuffisance cardiaque a également été observée avec une baisse de 64 % ($p < 0,001$). Enfin, tout au long de l'étude, la balance bénéfique/risque a été parfaitement respectée et la stratégie thérapeutique utilisée bien tolérée par des octogénaires dont la particularité était d'être initialement en bonne santé avec peu de comorbidités. Ainsi, le nombre d'événements indésirables sévères s'est révélé plus faible dans le groupe traitement que dans le groupe placebo (358 vs 448 ; $p = 0,001$). De même, aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes concernant la kaliémie, la créatininémie, la glycémie et l'uricémie.

L'étude HYVET démontre donc qu'il est justifié de poursuivre le traitement chez les hypertendus qui atteignent l'âge de 80 ans et chez ceux qui ne sont pas encore traités à cet âge. La mise en route d'un traitement antihypertenseur médicamenteux apporte des bénéfices car permet de prévenir certaines complications cardiovasculaires.

L'ETUDE NATIONALE NUTRITION SANTE (ENNS) DECRIE LE NIVEAU TENSIONNEL D'UN ECHANTILLON NATIONAL DE SUJETS VIVANT EN FRANCE METROPOLITAINE EN 2006

La description des apports alimentaires de l'état nutritionnel et de l'activité physique d'un échantillon national de sujets vivant en France métropolitaine a été rapportée dans l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS). Cette étude a également mesuré la pression artérielle de cette population représentative et a donc permis de recueillir des données très actuelles concernant l'épidémiologie de la pression artérielle, ses possibles déterminants nutritionnels et ses traitements.

La population cible était celle des adultes de 18 à 74 ans et des enfants de 3 à 17 ans résidant dans des ménages ordinaires en France métropolitaine entre février 2006 et février 2007. Le recrutement des sujets a été programmé sur 1 an afin de tenir compte de la saisonnalité de l'alimentation ; il a été réalisé en trois vagues d'environ 4 mois chacune.

Chez 2266 sujets, des mesures de la pression artérielle ont été obtenues au cours d'un examen effectué par un professionnel de santé dans un centre de santé ou à domicile [7]. Un tensiomètre OMRON M5-I avec brassard adapté à la corpulence a été utilisé pour mesurer au bras gauche la pression artérielle, à trois reprises à une minute d'intervalle. En cas de différence supérieure à 10 mmHg entre la 2^e et la 3^e mesure, une nouvelle série de 3 mesures était effectuée. La moyenne des 2 dernières

mesures a été calculée pour caractériser la PAS et PAD de chaque individu. L'HTA a été définie par une PA \geq 140/90 et/ou la prise d'un antihypertenseur. Les hypertendus traités étaient considérés comme contrôlés si la PAS/PAD étaient $<$ 140/90 mmHg.

Pour l'ensemble de la population, les pressions artérielles moyennes mesurées ont été pour la PAS de 123,6 mmHg (IC 95 % : 122,6-124,6 et pour la PAD de 77,8 mmHg IC 95 % : 77,0-78,5). La PAS/PAD est plus élevée chez les hommes de +10,2/+3,1 mmHg, la PAS augmente avec l'âge et la PAD se stabilise après 45 ans.

Une PA \geq 140/90 est notée chez 28,3 % des hommes et 17,7 % des femmes et la prévalence de l'HTA est de 34,1 % et 27,8 % respectivement. Selon la classification de l'OMS, on note une pression optimale chez 39,7 % des sujets, une pression normale chez 22,7 %, une pression normale haute chez 14,5 %, une hypertension grade 1 chez 17,3 %, une hypertension grade 2 chez 4,7 %, une hypertension grade 3 chez 1,0 % et une hypertension systolique isolée chez 8,3 %.

Lorsque l'hypertension artérielle est définie par une pression artérielle – systolique ou diastolique – élevée et/ou la prise d'un traitement antihypertenseur, dans la population des adultes de 18-74 ans vivant en France métropolitaine, la prévalence s'élève à 31,0 % (28,4-33,6), sans différence statistiquement significative entre les hommes (34,2 % [29,9-38,4]) et les femmes (27,8 % [24,7-30,8]).

La connaissance d'une HTA varie selon le sexe (hommes 46,9 % – femmes 58,8 %). Chez les hommes, un effet indépendant de la corpulence et de la consommation d'alcool est associé à l'HTA. Chez les femmes, l'HTA est augmentée chez les personnes les moins diplômées. Aucune relation entre le niveau tensionnel et la pratique d'une activité physique modérée ou élevée n'a été mise en évidence.

Traitement de l'hypertension et contrôle chez les hypertendus traités

Chez 2266 sujets âgés de 18 à 74 ans, la prise d'un médicament antihypertenseur concerne 15,6 % des sujets. L'HTA traitée augmente avec l'âge : 2,4 % (18-44 ans), 13,5 % (45-54 ans), 31,4 % (55-64 ans) et 47,3 % (65-74 ans). Si l'HTA est traitée par des médicaments antihypertenseurs, elle est contrôlée ($<$ 140/90 mmHg) chez 50,9 % des sujets. Le contrôle est d'autant meilleur que le sujet est plus jeune : 76,5 % (18-44 ans), 57,0 % (45-54 ans), 51,0 % (55-64 ans)

et 42,5 % (65-74 ans). Le contrôle est toujours meilleur chez les femmes (hommes 41,8 % – femmes 58,5 %) et cela pour tous les âges.

En cas de non contrôle tensionnel, le niveau tensionnel est de grade 1 chez 34,6 % de la population des traités. Une monothérapie pharmacologique est prescrite chez 40,6 %, une bithérapie pharmacologique chez 41,1 %. Chez les sujets ne prenant qu'un seul médicament, une bithérapie fixe est prescrite chez 37,2 %. Chez les sujets prenant deux médicaments, une bithérapie fixe est prescrite chez 36,4 %. Le contrôle tensionnel est obtenu par une monothérapie pharmacologique chez 59,3 % des sujets âgés de 18-44 ans et chez 21,1 % âgés de 65-74 ans.

LA HAS A EMIS EN OCTOBRE 2008 UNE FICHE DE BON USAGE DU MEDICAMENT INTITULEE LES IEC DANS L'HTA ESSENTIELLE NON COMPLIQUEE. COMMENT CHOISIR ENTRE IEC ET SARTANS ?

C'est dans le cadre d'une nouvelle mission médico-économique que la HAS a été saisie par le Ministère de la Santé pour travailler sur le sujet des IEC et des sartans dans le traitement de l'HTA essentielle non compliquée. L'objectif de la fiche de bon usage du médicament est de favoriser l'usage des médicaments les plus "efficacités", nouveau terme qui veut dire que le choix du médicament le moins coûteux est préconisé si des stratégies qui utilisent différents médicaments font jeu égal.

A la question *Comment choisir entre un IEC et un sartan dans l'HTA essentielle non compliquée ?*, la Haute Autorité de Santé répond : "Les données cliniques actuelles ne permettent pas de différencier les IEC et les sartans en termes d'efficacité anti-hypertensive et d'impact sur la morbi-mortalité."

Bien qu'une fiche de bon usage du médicament ne soit "qu'un document d'information apportant un éclairage supplémentaire aux prescripteurs", force est de constater que ce document, s'il n'a pas valeur de nouvelle recommandation, en possède tout le poids du fait de sa signature par la Haute Autorité de Santé. Toutefois, il faut savoir que la rédaction de cette fiche de bon usage du médicament n'a pas été réalisée par un groupe de travail pluridisciplinaire et qu'aucun spécialiste de l'hypertension artérielle ou membre de Sociétés savantes intéressées par cette maladie n'a participé à l'analyse de la littérature et/ou à la rédaction de ce texte. Toutefois, pour suivre la procédure administrative, le contenu de cette fiche de bon usage du médicament a été approuvé par la Commission de la transparence de l'agence du médicament.

L'analyse du texte de cette fiche de bon usage montre que sa conclusion est la même que celle d'un article publié au début de l'année 2008 ayant pour titre "Systematic review : comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension" [8]. Cette revue est une méta-analyse réalisée sur des études comparant de façon randomisée un IEC et un sartan pour le traitement de l'HTA chez l'adulte. Ni tous les IEC, ni tous les sartans commercialisés n'ont été inclus dans cette analyse. Par exemple, on note que ce sont les essais avec le losartan qui sont majoritaires alors qu'aucune étude avec l'olmésartan n'a été incluse. Pour l'analyse, seul le critère d'une atteinte de l'objectif tensionnel a été retenu et, comme aucune différence significative n'est notée entre les IEC et les sartans utilisés en monothérapie, la fiche affirme que "les IEC et les sartans ont une efficacité similaire dans l'hypertension artérielle".

Cette conclusion ne nous semble pas concordante avec celle de la publication d'une autre méta-analyse publiée à la fin de l'année 2008 [9] qui compare l'efficacité sur la baisse de la pression artérielle d'un sartan, le telmisartan, à différents inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC). Ainsi, l'analyse indique qu'il existe une différence d'efficacité entre sartan et IEC, avec une baisse de PAS obtenue sous sartan statistiquement plus importante (jusqu'à plus de 3 mmHg en moyenne) que celle obtenue avec différents IEC. L'équivalence d'efficacité hypotensive entre sartan et IEC n'est donc pas un résultat que l'on peut généraliser à tous les médicaments des deux classes pharmacologiques, car les différences dans l'efficacité hypotensive des différents médicaments sont en grande partie dépendantes de leurs caractéristiques pharmacologiques (intensité du blocage pharmacologique, durée d'action, choix du dosage).

Autre confirmation utile de cette méta-analyse, la quantification de la toux dans ces études en double aveugle : avec pour les IEC la toux rencontrée chez 8,8 % des patients et chez 1,7 % des traités par sartan. Si la fiche de bon usage publiée par la HAS admettait la survenue d'une toux sèche plus fréquente sous IEC, la fréquence de survenue de l'effet indésirable était minorée dans la fiche par rapport à ce qui était observé dans de nombreuses études.

Enfin, concernant la réduction du risque d'accidents cardiovasculaires majeurs, alors que la HAS indique qu'aucune différence n'a été démontrée entre les IEC et les sartans en ce qui concerne la prévention des complications cardiovasculaires, une méta-analyse effectuée [10] à partir de six essais randomisés réalisés chez des sujets en prévention secondaire chez les-

quels la prescription de l'IEC ou du sartan ne se faisait pas pour le traitement de l'HTA mais pour le traitement d'une pathologie cardiaque (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde), montre une diminution du nombre des AVC chez les sujets traités avec les sartans par comparaison à ceux traités par IEC (odds ratio = 0,92 ; IC 95 % : 0,85-0,99 ; p = 0,037).

Au total, si les Autorités de santé ont décidé de recommander en première intention chez l'hypertendu non compliqué l'utilisation des IEC au détriment des ARA2, l'analyse des données médicales conduit à admettre que le plus faible coût des IEC reste la principale justification de cette décision. □

BIBLIOGRAPHIE

1. YUSUF S, TEO KK, POGUE J, DYAL L, COPLAND I, SCHUMACHER H, DAGE-NAIS G, SLEIGHT P, ANDERSON C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. ONTARGET Investigators. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 1547-59.
2. YUSUF S, DIENER HC, SACCO RL *et al.* for the PROfESS Study Group. Telmisartan to Prevent Recurrent Stroke and Cardiovascular Events. *N Engl J Med*, 2008 ; 359 : 1225-37.
3. The Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors : a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008 ; 372 : 1174-83.
4. MANN JFE, SCHMIEDER RE, MCQUEEN M *et al.* on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study) : a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2008 ; 372 : 547-53.
5. JAMERSON K, WEBER MA, BAKRIS GL, DAHLOF B, PITT B, SHI V, HESTER A, GUPTA J, GATLIN M, VELAZQUEZ EJ. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008 ; 359 : 2417-28.
6. BECKETT NS, PETERS R, FLETCHER AE, STAESSEN JA, LIU L, DUMITRASCU D, STOYANOVSKY V, ANTIKAINEN RL, NIKITIN Y, ANDERSON C, BELHANI A, FORETTE F, RAJKUMAR C, THUIS L, BANYA W, BULPITT CJ, the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 1887-98.
7. GODET-THOBIE H, VERNAY M, NOUKPOAPE A, SALANAVE B, MALON A, CASTETBON K, DE PERETTI CH. Pression artérielle moyenne et hypertension artérielle chez les adultes de 18 à 74 ans, ENNS 2006-2007. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2008, N° 49.
8. MATCHAR DB, MCCRORY DC, ORLANDO LA, PATEL MR, PATEL UD, PATWARDHAN MB *et al.* Systematic review : comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*, 2008 ; 148 : 16-29.
9. ZOU Z *et al.* Telmisartan versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*, 2009 ; 23 : 339-49.
10. REBOLDI G, ANGELI F, CAVALLINI C, GENTILE G, MANCIA 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*, 2008, 26 : 1282-9.

L'auteur déclare avoir assuré en 2009 une activité d'expertise et avoir animé des réunions de formation médicale pour plusieurs laboratoires pharmaceutiques et pour la Caisse Nationale d'Assurance Maladie.