

LE TRAITEMENT DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE DOIT ÊTRE DU «SUR MESURE»

J-M. KRZESINSKI (1)

RÉSUMÉ : L'hypertension artérielle est très fréquente à travers le monde. Elle touche plus de 25 % de la population et reste le tueur numéro un en pathologie cardiovasculaire. La traiter est utile, mais le contrôle de la pression artérielle n'atteint pas un niveau satisfaisant en dépit de directives internationales de prise en charge revues régulièrement et reposant sur les études publiées dans le domaine. Dans ce contexte, le recours à une approche thérapeutique individualisée est séduisant. Des outils se développent (pharmacogénétique, pharmacométabolomique), mais en sont encore à un stade trop préliminaire pour passer à la pratique clinique quotidienne. Actuellement, c'est l'expertise du médecin qui offre la meilleure chance de succès dans le choix des médicaments efficaces face à une pression artérielle chroniquement haute. La prise en charge de l'hypertension artérielle reste un art difficile dans certaines situations. L'éducation des patients est aussi capitale pour faire accepter le traitement.

MOTS-CLÉS : *Hypertension - Traitement - Médecine personnalisée - Pharmacogénétique - Pharmacométabolomique*

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle constitue un des facteurs de risque majeurs modifiables de survenue d'incidents cardiovasculaires et d'insuffisance rénale.

La prévalence de cette affection est élevée puisqu'elle touche plus de 25 % de la population. Cette prévalence augmente avec l'âge : au-delà de 65 ans, plus d'un patient sur deux est hypertendu.

L'hypertension artérielle essentielle, objet de cet article, est le résultat de l'influence d'une susceptibilité génétique et de facteurs de l'environnement. Cette prédisposition génétique est liée à de nombreux gènes comme nous l'avions signalé précédemment dans cette revue (1).

Depuis près de 40 ans, les Sociétés Européennes (ESH) et Internationales d'Hypertension Artérielle ont émis des directives, régulièrement revues, pour essayer d'améliorer la prise en charge de l'hypertension artérielle, ce tueur dit silencieux. Les dernières directives publiées en 2013 dans le *Journal of Hypertension*, que nous avions commentées dans cette revue (2), ont proposé des cibles de pression artérielle moins sévères que précédemment (3). Il faut maintenant atteindre une pression

THE TREATMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE MUST BE TAILOR-MADE
SUMMARY : Hypertension has a high world-wide prevalence, affecting more than 25 % of the population; it remains the silent killer number one in cardiovascular pathology. Although lowering high blood pressure is protective, perfect control of hypertension is far from being optimal in spite of many international guidelines regularly updated according to published scientific studies. A personalized approach of hypertension management is an attractive way to improve this situation. Tools are developing (pharmacogenetics, pharmacometabolomics), but their use in daily clinical practice seems premature. At the present time, it is the physician experience which offers the best opportunity to propose the best treatment to the best patient. The management of hypertension remains a difficult task in some cases. Patient education is also crucial to improve drug compliance.

KEYWORDS : *Hypertension - Treatment - Personalized medicine - Pharmacogenetics - Pharmacometabolomics*

artérielle en dessous de 140/90 mmHg lors de la prise en charge d'un patient hypertendu de moins de 80 ans et ce, quel que soit son risque cardiovasculaire de départ, ce qui n'était pas le cas précédemment.

Ce relèvement de seuil est lié, d'une part, à l'absence de preuve scientifique qu'un abaissement plus important de pression artérielle apporte un bénéfice supplémentaire et, d'autre part, il faut bien le reconnaître, à la difficulté d'atteindre les cibles strictes proposées dans les directives antérieures chez les patients diabétiques et/ou à haut risque cardiovasculaire.

La prise en charge de l'hypertension artérielle par les règles hygiéno-diététiques et le traitement médicamenteux permet, en effet, de contrôler 50 % des patients hypertendus traités en Europe de l'Ouest. En Amérique du nord, que ce soit aux Etats-Unis ou au Canada, ces objectifs sont rencontrés chez environ 60 % des patients. Il y a bien sûr des progrès, mais on est loin du compte en termes de protection cardiovasculaire et rénale.

Ces résultats, bien que meilleurs, sont insuffisants. Cela s'explique par le fait que l'hypertension artérielle est une affection peu ou pas symptomatique, qu'elle est chronique, imposant aux patients une prise en charge non médicamenteuse et médicamenteuse quotidienne, parfois contraignante, avec prise de médicaments qui ne sont pas toujours pleinement efficaces et qui génèrent parfois des effets secondaires, avec altération de la qualité de vie.

(1) Professeur Ordinaire, Université de Liège. Chef de Service, Service de Néphrologie-Dialyse-Hypertension et Transplantation, CHU de Liège.

L'objectif de cet article est de montrer, à l'ère de la médecine basée sur les preuves, l'intérêt d'une approche personnalisée de la prise en charge de l'hypertension artérielle pour accroître le pourcentage de patients bien contrôlés. Dans ce domaine de l'hypertension, la variable «pression» peut être grandement influencée par les émotions, l'art de persuasion du praticien, mais aussi la confiance du patient en son médecin et la croyance en certaines vertus ou désagréments des médicaments prescrits.

EFFICACITÉ ANTI-HYPERTENSIVE OU LE CHOIX DU PREMIER MÉDICAMENT

Les dernières directives de prise en charge de l'hypertension artérielle (3) insistent sur l'adoption de règles hygiéno-diététiques pour contrôler l'hypertension. Celles-ci sont souvent abandonnées après quelques semaines en raison de la difficulté de suivre des consignes qui imposent des efforts considérables. Pourtant, ces moyens sont aussi efficaces, lorsqu'ils sont appliqués ensemble correctement, que le recours à un médicament anti-hypertenseur. La force persuasive du médecin est souvent faible dans la manière de présenter cette approche non pharmacologique à laquelle il ne croit pas toujours et qui implique souvent une modification significative de l'alimentation et du style de vie du patient.

Il s'agit, en effet, de la restriction sodée à 5 à 6 g de chlorure sodique/jour, associée à une modération de la consommation d'alcool, à une réduction du poids en diminuant notamment les calories et en augmentant l'activité physique à 30 minutes d'un exercice dynamique modéré pratiqué au moins 5 jours sur 7. Par ailleurs, une augmentation de la consommation de fruits, de légumes et d'aliments pauvres en graisse est aussi recommandée.

Parallèlement à ces règles ayant un impact direct sur la pression artérielle, mais aussi sur le risque cardiovasculaire, il est vivement conseillé d'encourager l'arrêt du tabac. Cette mesure est encore plus difficile à obtenir que le suivi des règles diététiques précédemment décrites.

Vient ensuite, selon le niveau de risque cardiovasculaire, la nécessité d'introduire un médicament anti-hypertenseur, soit de suite si le patient a déjà fait des complications cardiovasculaires, soit après une période d'observation selon le calcul d'un risque cardiovasculaire individuel grâce à un score de risque composite au sein duquel le niveau de pression artérielle est inclus. L'ajout du médicament est réalisé

après quelques jours si la pression est anormalement haute et le risque cardiovasculaire élevé, après quelques semaines si la pression dépasse régulièrement 160/100 mmHg sans risque majeur ou après quelques mois pour des pressions artérielles qui restent au-delà de 140/90 mmHg, mais inférieures à 160/100 mmHg et si le risque cardiovasculaire reste faible.

Il est clair, de nos jours, que la réduction du risque cardiovasculaire et rénal chez le patient hypertendu repose essentiellement (pour 90 %) sur l'importance de l'abaissement de pression artérielle et ce, quelle que soit la molécule utilisée (4).

Cependant, si, en moyenne sur 100 patients hypertendus, 50 vont répondre à n'importe quelle catégorie de médicaments anti-hypertenseurs, l'efficacité, en termes d'abaissement de pression artérielle d'une molécule donnée face à un patient particulier, est très variable et loin d'être prévisible. Vu la difficulté de trouver exactement la molécule optimale du premier coup, certains recommandent, de commencer le traitement anti-hypertenseur par une bithérapie faiblement dosée, ce qui permettrait, dans 75 % des cas, d'abaisser la pression artérielle des patients hypertendus contre 50 % de chance d'être efficace avec une monothérapie décidée de façon empirique. La génétique et les facteurs de l'environnement influencent cette réponse hypotensive, mais aussi l'impact de celle-ci sur les complications au niveau des organes cibles. Ceci explique l'intérêt pour une approche individuelle (5).

COMMENT PEUT-ON AMÉLIORER L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT ANTI-HYPERTENSEUR ?

1. RÔLE DE L'ÉDUCATION DU PATIENT À L'ADHÉRENCE

Tout médicament anti-hypertenseur prescrit ne pourra être efficace que s'il est effectivement pris. Il est donc important d'éduquer le patient sur l'intérêt de la prise quotidienne des médicaments pour combattre l'hypertension artérielle, particulièrement si le patient est asymptomatique. Le recours à l'automesure de la pression artérielle permet souvent d'améliorer l'adhérence au traitement et, donc, le contrôle de la pression artérielle. Nous avions revu, dans ce journal, la technique d'automesure tensionnelle et ses avantages par rapport à la mesure de la pression au cabinet de consultation (6).

2. RÔLE DE LA RACE ET DE L'ÂGE

Le choix de la molécule peut aussi être guidé par la race et l'âge. Materson et coll. (7) ont montré que les sujets de race noire âgés étaient particulièrement sensibles aux diurétiques et aux antagonistes calciques alors que les sujets hypertendus jeunes de race blanche sont plutôt sensibles aux bloqueurs du système rénine-angiotensine et aux bêta-bloquants. L'hypertension artérielle du sujet noir est souvent plus précoce, plus sévère, plus à risque de complications cardiovasculaires et rénales, en partie par un moins bon contrôle des valeurs de pression artérielle. Ceci est lié à la sensibilité accrue au sodium, à l'excès pondéral souvent noté, à la plus faible éducation, mais aussi à des facteurs génétiques expliquant la moindre baisse de pression artérielle nocturne ou encore une prévalence accrue de l'hypertension artérielle masquée. Tous ces facteurs sont responsables d'un risque accru d'insuffisance rénale ou de décompensation cardiaque (8).

Pour ce qui est de l'âge, il n'a pas été noté de différence, selon une méta-analyse publiée en 2008, entre les différentes classes de traitement antihypertenseur chez les sujets âgés de plus (mais < 80 ans) ou de moins de 65 ans, en ce qui concerne la protection cardiovasculaire obtenue lors d'un traitement par diurétique, bêta-bloquant, inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste calcique (9).

Cependant, les études portant sur l'hypertension systolique du sujet âgé ont surtout donné la priorité aux diurétiques de type thiazide et aux antagonistes calciques de type dihydropyridine avec un succès indéniable, ce qui en fait un maître-choix face à ce type d'hypertension chez la personne âgée. Dans l'étude IDEAL (Identification of the Determinants of the Efficacy of Arterial blood pressure Lowering drugs) (10), l'efficacité anti-hypertensive du diurétique testé, en l'occurrence l'indapamide, augmentait avec l'âge chez la femme uniquement (augmentation de 3 mmHg/10 ans) et celle de l'inhibiteur de l'enzyme de conversion testé, le périndopril, diminuait avec l'âge dans les deux sexes (réduction de 2 mmHg/10 ans).

3. CHOIX SELON LE GENRE

Selon la publication de l'ESH (3), la baisse de pression artérielle lors d'un traitement anti-hypertenseur est similaire entre hommes et femmes. Il en est de même quant au bénéfice cardiovasculaire lié à cet abaissement des chiffres tensionnels. Rappelons la contre-

indication de l'usage des inhibiteurs du système rénine-angiotensine lors d'une grossesse. Récemment, à partir de l'étude IDEAL (10), menée en double aveugle et en «cross-over», comprenant un bras placebo, un bras avec diurétique (indapamide) et un bras avec un inhibiteur d'enzyme de conversion (périndopril), il a été observé que les femmes (âge moyen : 52 ans) répondaient mieux lorsqu'elles recevaient les deux traitements actifs que les hommes.

4. CHOIX SELON L'HISTOIRE MÉDICALE ET LES COMORBIDITÉS

Que faut-il proposer à un patient de 50 ans de race blanche lorsque l'hypertension artérielle est présente et qu'un traitement est décidé ?

On peut, bien sûr, se baser sur les comorbidités, antécédents du patient, et contre-indications éventuelles liées à des essais antérieurs (tableau I). Le recours à un bêta-bloquant chez le patient asthmatique, à un diurétique chez un patient goutteux ou encore, à un inhibiteur du système rénine-angiotensine chez la femme désireuse d'être enceinte, n'est certainement pas le meilleur choix. Il faut tenir compte également du danger d'interactions médicamenteuses. On doit aussi se baser sur les comorbidités telles que l'hypertrophie ventriculaire gauche, le diabète, la présence d'une insuffisance rénale (tableau II). Cela ne veut cependant pas dire que le patient verra sa pression artérielle se normaliser sous le traitement choisi en fonction de ses comorbidités, mais c'est indéniablement une aide au choix.

5. RÔLE DE LA PHARMACO-GÉNOMIQUE (11)

Cette méthode d'étude du génome peut apporter d'énormes informations sur la sensibilité au sodium alimentaire (intérêt de la restriction sodée) ou, à l'inverse, sur l'efficacité du blocage du système rénine-angiotensine.

TABLEAU I. CHOIX DU TRAITEMENT ANTIHYPERTENSEUR À INDIVIDUALISER (SELON 3)

- Tenir compte de :
- Réponse et tolérance aux traitements antérieurs
 - Présence de complications cardio-vasculaires ou rénales, ou d'un diabète
 - Maladies particulières (asthme, décompensation cardiaque, goutte, ...)
 - Interactions médicamenteuses (anti-inflammatoires et inhibiteurs du système rénine-angiotensine, macrolides et antagonistes calciques, ...)
 - Souhaits des patients : désir de grossesse, sportif de haut niveau, ...

TABLEAU II. INDICATIONS PRÉFÉRENTIELLES ET CONTRE-INDICATIONS AUX DIFFÉRENTES CLASSES D'AGENTS ANTIHYPERTENSEURS (SELON 3)

	Indications préférentielles	Contre-indications
Diurétiques	HTA - systolique isolée - chez le sujet âgé - chez le sujet de race noire - avec insuffisance cardiaque	Goutte Sports de compétition (Grossesse)
β-bloquants	Angor Post-infarctus du myocarde Tachyarythmie Insuffisance cardiaque Glaucome (Grossesse)	Asthme Bloc AV 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} degré Sports de compétition de précision (tir par exemple)
Antagonistes calciques de type dihydro-pyridine	HTA - systolique isolée - chez le sujet âgé - chez le sujet de race noire Angor, athérosclérose, hypertrophie ventriculaire gauche Grossesse	(Insuffisance cardiaque)
Inhibiteurs du système rénine-angiotensine	Hypertrophie ventriculaire gauche Athérosclérose diffuse Post-infarctus du myocarde Décompensation cardiaque Syndrome métabolique Néphropathie protéinurique Microalbuminurie	Grossesse Sténose bilatérale significative d'artères rénales Hyperkaliémie Angio-oedème

HTA : Hypertension artérielle; AV : Auriculo-ventriculaire.
Les conditions entre parenthèses correspondent à des indications ou contre-indications relatives.

En 2012, nous avions fait l'état des lieux en ce qui concerne la génétique et l'hypertension artérielle (1). Nous avions constaté que la part de la pression artérielle attribuable à des facteurs génétiques allait de 25 % au sein des familles d'hypertendus à 65 % dans le cadre d'études de jumeaux monozygotes. Nous avions constaté que les études sur le génome complet d'association de déterminants génétiques communs n'étaient pas très concluantes. Si on avait pu identifier plus de 40 loci communs associés à l'hypertension artérielle, l'ensemble de ces loci n'affectait cependant que pour quelques millimètres de mercure le niveau de pression artérielle et n'expliquait que moins de 5 % de la variabilité de la pression artérielle. Depuis lors, les travaux ont continué. Il n'est donc pas exclu que, dans un avenir non éloigné, on puisse proposer un test génétique de sensibilité à divers médicaments anti-hypertenseurs pour augmenter les chances de succès par un traitement plus ciblé.

En 2012, Turner et coll. identifiaient de multiples loci qui influençaient la réponse antihypertensive aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, inversement proportionnelle à celle notée avec les diurétiques (12). En 2013, Wilson et coll. (13) observaient, chez des patients hypertendus porteurs du génotype MTHFR 677 TT, génotype portant sur l'enzyme méthylène tétrahydrofolate réductase, un effet anti-hypertenseur de la riboflavine. Ce génotype est présent chez 10 % des hypertendus. Ceux-ci avaient un risque cardiovasculaire accru, par déficit de la reméthylation de l'homocystéine en méthionine. L'hyperhomocystéinémie persistante s'accompagnait d'une augmentation de pression artérielle systolique, partiellement corrigée par la prise de riboflavine (diminution de 5,6 mmHg), qui reste sans effet sur la pression artérielle diastolique.

Toujours dans ce domaine de pharmacogénomique, Hiltunen et coll. (14) ont tenté de découvrir des marqueurs génétiques de réponse antihypertensive à 4 classes de médicaments : amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide et losartan. Pour ce faire, ils ont entrepris l'étude GENRES (GENetics drug REsponsiveness in essential hypertension), menée en double aveugle contre placebo et en traitement croisé avec ces 4 médicaments utilisés en monothérapie. Ils ont analysé, en parallèle, d'éventuels polymorphismes génétiques responsables de l'efficacité anti-hypertensive. Ils ont ainsi identifié un certain nombre de polymorphismes nucléotidiques différents pour chaque classe d'agent anti-hypertenseur. Ils ont analysé les 20 les plus intéressants, mais aucun n'était situé à un endroit proche de ceux du panel de la quarantaine de gènes identifiés dans l'hypertension artérielle à partir d'études du génome. L'association d'un variant du gène de la néphrine (protéine localisée au niveau des espaces inter-pédicellaires des podocytes de la membrane glomérulaire des reins) avec la réponse anti-hypertensive lors de la prise du losartan a été notée (rappelons l'intérêt des bloqueurs des récepteurs à l'angiotensine II en présence de protéinurie par action notamment au niveau du podocyte). De même, une association a été démontrée entre des variants de deux membres différents de la famille du gène de l'aldéhyde déshydrogénase (qui en comprend au total 19) et la réponse hypotensive, pour l'un, au bisoprolol, et pour l'autre, à l'hydrochlorothiazide.

Cette enzyme joue un rôle dans l'oxydation d'aldéhyde qui interfère dans la prolifération

et la différenciation cellulaires et la réponse à des stress de l'environnement. Elle n'apparaît cependant pas directement impliquée dans le contrôle de la pression artérielle.

Ces analyses offrent, donc, les prémisses d'une recherche très intéressante dans le domaine de l'hypertension artérielle et de ses complications, comme rapporté récemment pour l'accident vasculaire cérébral (15). Cependant elles sont encore très peu utilisées actuellement en pratique clinique. Pour l'instant, nous nous référons surtout au poids des facteurs de risque modifiables comme l'hypertension artérielle, le tabagisme, l'hypercholestérolémie pour réduire le risque cardiovasculaire.

6. RÔLE DE LA PHARMACO-MÉTABOLOMIQUE

Une autre voie d'avenir est la métabolomique, un nouveau domaine de recherche qui analyse les perturbations métaboliques associées à une maladie, identifie des biomarqueurs de cette affection et permet ainsi probablement de mieux prédire, à la fois, l'efficacité et la sécurité des médicaments utilisés dans cette pathologie. Dans la genèse de l'hypertension artérielle, apparaissent des troubles du métabolisme des hydrates de carbone, des acides gras ou de l'inflammation avec impact sur le fonctionnement de l'endothélium.

Nikolic et coll. (16) ont fait le point sur cette nouvelle méthodologie, notamment dans l'étude du développement de l'hypertension artérielle. Il est certain que cette nouvelle approche est très prometteuse tant dans l'étude de la prédisposition à l'hypertension artérielle que dans celle des complications et de la sensibilité individuelle aux traitements. L'étude du métabolisme des polyphénols générés par le microbiote intestinal a déjà permis d'observer un plus haut risque d'hypertension artérielle chez des sujets de race noire; de même, il a été démontré que l'analyse de l'excrétion urinaire de formate est en relation inverse avec le niveau de pression artérielle de différents sujets. Le développement de la pharmacométabolomique est en plein essor et permettra probablement, de façon plus scientifique, d'optimiser les traitements avec plus d'efficacité et moins d'intolérance pour chaque individu testé.

DISCUSSION

Quoi qu'il en soit, actuellement, nous devons encore nous baser sur les directives internatio-

nales publiées et adaptées selon l'expérience du médecin face au patient. Pour une meilleure efficacité à l'échelle individuelle, l'approche doit être laissée à la libre discrétion du médecin face à un patient qu'il connaît, avec son éducation, ses attentes et ses comorbidités. La protection cardiovasculaire des médicaments est, à baisse de pression identique, globalement la même quel que soit le traitement choisi. Cependant, chaque classe de médicaments a des indications et des caractéristiques propres avec des effets secondaires spécifiques. Il faut donc les utiliser dans les situations les plus adaptées.

Le contrôle de l'hypertension artérielle est encore insuffisant, non pas par manque d'efficacité des médicaments anti-hypertenseurs analysée au sein d'une population, mais par la difficulté de les utiliser le mieux possible chez un individu donné. L'hypertension est, par ailleurs, asymptomatique et bon nombre de patients hypertendus arrêtent de prendre les médicaments en raison des manifestations indésirables éventuelles, mais aussi de la lourdeur psychologique de cette prise médicamenteuse quotidienne.

Les directives médicales dans le domaine de l'hypertension artérielle, rédigées par des experts sur base des études réalisées et publiées, constituent le socle sur lequel doit s'appuyer le travail du médecin qui doit convaincre le patient de la réalité pathologique de l'hypertension artérielle et de ses risques cardiovasculaires associés. Le médecin doit négocier, en fait, avec son patient, la manière de prendre en charge l'hypertension artérielle. Les recommandations sont donc intégrées dans la relation médecin-patient, associant la référence aux données scientifiques et l'adaptation à la singularité de la situation. L'hypertension artérielle est un excellent exemple de la situation du médecin face à un patient «statistique» qui devrait être pris en charge selon la médecine des preuves, mais qui est aussi confronté à la «réalité sociale» de l'individu avec son histoire, son futur, ses besoins, ses attentes. L'individu a une certaine autonomie. Il a des ressources. Le médecin doit acquérir la confiance de ce patient, et la conserver tout au long de la vie de ce dernier qui doit être convaincu du bien-fondé de la prise en charge. L'hypertension artérielle fait partie, en effet, du lot des maladies chroniques peu ou pas symptomatiques avant les complications.

CONCLUSION

Il n'y a pas une seule hypertension artérielle «maladie», mais des hypertendus tous très différents. La prise en charge de l'hypertension artérielle est un excellent exemple d'une médecine qui reste un art à part entière. Les chiffres tensionnels notés au cabinet de consultation constituent certes un argument fort pour inciter le médecin à instaurer ou modifier un traitement, après les avoir validés par l'automesure que le patient doit apprendre à faire correctement. La prise en charge de l'hypertension artérielle doit être individualisée avec un patient qui est au centre des préoccupations. En effet, elle ne se réduit pas à l'application simple de règles liées au savoir scientifique. Elle est le résultat d'un colloque singulier entre médecin-patient. Le médecin doit connaître parfaitement son patient, son histoire, ses attentes. Cette relation s'entretient à chaque contact et nécessite une remise en question régulière de l'approche préconisée, gage d'un succès gratifiant pour les deux parties.

BIBLIOGRAPHIE

1. Krzesinski J-M, Saint-Remy A.— Les maladies complexes : l'hypertension artérielle. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 279-285.
2. Xhignesse P, Krzesinski J-M.— Quoi de neuf pour la prise en charge de l'hypertension artérielle en 2013 ? Nouvelles directives des Sociétés Européennes d'Hypertension et de Cardiologie. *Rev Med Liège*, 2013, **68**, 511-520.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al., for the Task Force Members.— 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2013, **31**, 1281-1357.
4. 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*, 2014, **32**, 2285-2295.
5. Turner S, Schartz G, Boerwinkle E.— Personalized medicine for high blood pressure. *Hypertension*, 2007, **50**, 1-5.
6. Krzesinski F, Krzesinski J-M.— Pourquoi et comment faire mesurer correctement la pression artérielle par le patient. *Rev Med Liège*, 2009, **64**, 204-208.
7. Materson B, Reda D, Cushman W, et al.— Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 941-921.
8. Ferdinand K, Nasser S.— Understanding the importance of Race/Ethnicity in the care of the hypertensive patient. *Curr Hypertens Rep*, 2015, **17**, 15. DOI 10.1007/s11906-014-0526-9
9. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration.— Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults : meta-analysis of randomized trials. *BMJ*, 2008, **336**, 1121-1123.
10. Gueyffier F, Subtil F, Bejan-Angoulvant B, et al.— Can we identify response markers to antihypertensive drugs? First results from the IDEAL Trial. *J Hum Hypertens*, 2015, **29**, 22-27.
11. Campbell C, Blumenthal R.— Pharmacogenetics of antihypertensive response. *Hypertension*, 2012, **59**, 1094-1096.
12. Turner S, Bailey K, Schwartz G, et al.— Genomic association analysis identifies multiple loci influencing antihypertensive response to an angiotensin II receptor blocker. *Hypertension*, 2012, **59**, 1204-1211.
13. Wilson C, McNulty H, Ward M, et al.— Blood pressure in treated hypertensive individuals with the MTHFR 677TT genotype is responsible to intervention with riboflavin. Findings of a targeted randomized trial. *Hypertension*, 2013, **61**, 1302-1308.
14. Hiltunen T, Donner K, Sarin AP, et al. — Pharmacogenomics of hypertension : a genome-wide, placebo-controlled cross-over study, using four classes of antihypertensive drugs. *J Am Heart Assoc*, 2015, e001521 doi : 10.116/JAHA.114.001521
15. Hayes D, Markus H, Lesli D, et al.— Personalized medicine : risk prediction, targeted therapies and mobile health technology. *BMC Medicine*, 2014, **12**, 37.
16. Nikolic S, Sharman J, Adams M, et al.— Metabolomics in hypertension. *Hypertension*, 2014, **32**, 1159-1169.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr J-M. Krzesinski, Service de Néphrologie-Dialyse-
Hypertension et Transplantation, CHU de Liège,
4000 Liège, Belgique.
Email : jm.krzesinski@chu.ulg.ac.be