

UTILISATION RESPONSABLE DES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION ET DES SARTANS

A. PERSU

Mots-clefs : inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, antagonistes des récepteurs ATI de l'angiotensine II, hypertension artérielle, risque cardiovasculaire.
Key-words : ACE-inhibitors, AT1-receptor antagonists, hypertension, cardiovascular risk

Correspondance :
A. Persu, M.D.-Ph.D.
Service de Néphrologie
Cliniques Universitaires Saint Luc
10, avenue Hippocrate
1200 Bruxelles - Belgique
Tél. : 02/764 18 55
Fax : 02/764 28 36
e-mail : Alexandre.Persu@nefr.ucl.ac.be



SUMMARY

A large body of evidence supports prescription of ACE-inhibitors as first-line drugs or part of the polymedication in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, microalbuminuria and proteinuric nephropathies. They should also be used in case of adverse effects with other drugs or when those have not allowed to reach blood pressure targets. Compared with beta-blockers and diuretics, they are probably a preferable option in case of metabolic syndrome. AT1-receptor antagonists have shown a similar efficacy and are thus a reasonable alternative in case of intolerance to ACE-inhibitors (cough, angioneurotic edema). They may also be associated with ACE-inhibitors when proteinuria is insufficiently controlled, and possibly in some cases of heart failure.

Les propriétés exceptionnelles des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des sartans et leur bonne tolérance générale ont suscité l'enthousiasme et incité à une large utilisation de ces molécules chez les patients hypertendus et/ou à haut risque cardiovasculaire. Les grandes méta-analyses réalisées chez des patients hypertendus ont toutefois montré une prévention sensiblement équivalente des événements cardiovasculaires pour les différentes classes d'antihypertenseurs, à niveau tensionnel égal. Il paraît donc raisonnable de réserver les IEC aux indications où ceux-ci ont montré une réelle supériorité par rapport à d'autres classes. Ces indications sont l'insuffisance cardiaque, la dysfonction ventriculaire gauche, la microalbuminurie et les néphropathies protéinuriques. Ils seront également utilisés en cas d'intolérance à une ou plusieurs des autres classes, lorsque leur adjonction à la polythérapie existante est nécessaire pour atteindre les objectifs tensionnels et probablement en cas de syndrome métabolique. Les sartans ont montré une efficacité équivalente - mais non supérieure - à celle des IEC dans la plupart des indications de ceux-ci. Ils constituent donc une alternative valable en cas d'intolérance aux IEC (toux, œdème angioneurotique). En médecine spécialisée, les sartans sont également utilisés en association aux IEC en cas de protéinurie insuffisamment contrôlée, voire dans certains cas d'insuffisance cardiaque.

INTRODUCTION

Les résultats des grands essais thérapeutiques consacrés à l'hypertension, y compris chez les patients à haut risque ainsi que les méta-analyses récentes ont bien montré que les bénéfices principaux des antihypertenseurs sont liés à la baisse tensionnelle obtenue plus qu'à la classe de médicament utilisée pour l'obtenir. En particulier, dans l'hypertension (HTA) non compliquée, les diurétiques restent un traitement de premier choix. Cependant, des classes thérapeutiques spécifiques peuvent différer pour certains effets ou pour des groupes de patients bien définis (1,2). Dans une logique de " coût-efficacité ", il paraît raisonnable de réserver l'usage des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et des sartans en première intention aux situations où ils ont démontré un bénéfice supérieur à d'autres classes, à niveau tensionnel égal. Dans ce texte, nous

passerons brièvement en revue de manière critique les arguments en faveur de l'utilisation des IEC et des sartans dans différentes situations cliniques, regroupées arbitrairement sous les items : " Le patient cardiologique ", " Le patient néphrologique " et enfin, " Le patient à haut risque cardiovasculaire ".

LE PATIENT CARDIOLOGIQUE

INSUFFISANCE CARDIAQUE

Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, les IEC améliorent la survie, diminuent la morbidité, atténuent les symptômes liés à la maladie et augmentent la capacité d'effort. Ces bénéfices ont été démontrés tant pour l'insuffisance cardiaque sévère (étude CONSENSUS) que pour l'insuffisance cardiaque légère à modérée (études SOLVD-branche traitement et VHeFT II). Dans cette dernière en particulier, l'adjonction au traitement conventionnel à l'époque (digoxine et diurétique) d'Enalapril 20 mg/jour s'est montrée plus efficace que l'association Hydralazine 300 mg/jour – Dinitrate d'Isosorbide 160 mg/jour. Les bénéfices des IEC sont également bien établis chez les patients atteints de dysfonction ventriculaire gauche isolée (étude SOLVD-branche prévention, étude SAVE). Il est important de respecter la posologie élevée d'IEC préconisée dans la plupart de ces études. Dans cet ordre d'idées, l'étude ATLAS a démontré une diminution significative du nombre d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque et pour cause cardiovasculaire ainsi que du risque combiné de décès et d'hospitalisation sous Lisinopril à forte dose (en moyenne 33.5 mg/jour) versus Lisinopril à faible dose (en moyenne 4.5 mg/jour) (3).

L'efficacité des sartans chez le patient atteint d'insuffisance cardiaque est vraisemblablement similaire (mais non supérieure) à celle des IEC (études ELITE II, VAL-HeFT et CHARM). En cas d'intolérance aux IEC, ils constituent donc une alternative valable. Enfin, l'étude CHARM – Added suggère l'existence d'un bénéfice additionnel de l'association sartan-IEC versus IEC seul en cas d'insuffisance cardiaque associée à une fraction d'éjection ventriculaire $\leq 40\%$ (4).

POST-INFARCTUS AIGU

Les IEC diminuent significativement la mortalité du post-infarctus, en particulier lorsque celui-ci est compliqué d'une insuffisance cardiaque et

/ou d'une dysfonction ventriculaire gauche (études SAVE, AIRE et TRACE). Ces effets favorables ont été attribués en partie à une diminution du remodelage ventriculaire gauche prévenant la dilatation de la cavité ventriculaire, à une augmentation de la fraction d'éjection et à une atténuation de l'activité neuro-hormonale. Les IEC diminuent également l'incidence des tachycardies ventriculaires et de la mort subite. Enfin, ils ont très probablement une action anti-ischémique, améliorent la fonction endothéliale et favorisent la fibrinolyse physiologique. Le bénéfice de l'introduction d'un IEC après un infarctus du myocarde est beaucoup moins important en l'absence de dysfonction ventriculaire ou d'insuffisance cardiaque (3). Les études VALIANT et OPTIMAAL suggèrent une efficacité équivalente des IEC et des sartans dans le post-infarctus (4). Il va de soi que ces différentes médications doivent être prescrites en association avec les autres traitements recommandés (diurétiques en particulier du type antagoniste des minéralocorticoïdes et beta-bloquants).

ANGOR STABLE

Le bénéfice de la prescription d'un IEC à distance d'un infarctus et/ou chez des patients angoreux stables reste plus discuté. Les résultats de l'étude HOPE (5), incluant des patients à haut risque cardiovasculaire (dont plus de 50 % avait présenté un infarctus du myocarde) ont incité à élargir la prescription d'IEC à cette catégorie. Dans le groupe traité par Ramipril 10mg/jour, on observait en effet une diminution significative de l'endpoint combiné par rapport au groupe placebo. Cette attitude est également confortée par les résultats de l'étude EUROPA (6) réalisée chez des patients coronariens stables à plus faible risque, sans signe clinique d'insuffisance cardiaque. Là encore, la prise de Perindopril 8 mg/jour versus placebo – en plus d'un traitement conventionnel – était associée à une diminution du risque de survenue du critère principal.

Il faut toutefois rappeler que les études HOPE et EUROPA sont des études " traitement actif versus placebo " et non des études comparant deux traitements actifs. Le bénéfice du traitement par IEC observé dans ces études pourrait donc être lié à la baisse tensionnelle plus qu'à la classe utilisée. En outre, l'existence d'un bénéfice spécifique des IEC chez le patient angoreux stable sans insuffisance cardiaque ni dysfonction ventriculaire gauche recevant déjà un traitement optimal est remise en cause par deux études récentes. D'une part, dans la toute récente étude PEACE (7)

(Trandolapril versus placebo), la prescription de l'IEC chez des patients angoreux stables ne s'est accompagnée d'aucun bénéfice par rapport au placebo, en dépit d'une réduction tensionnelle similaire à celle observée dans l'étude HOPE. D'autre part, dans l'étude CAMELOT (8) incluant des patients coronariens normotendus, une réduction significative des événements cardiovasculaires par rapport au groupe placebo était observée sous Amlodipine, mais pas dans le groupe traité par Enalapril.

LE PATIENT NÉPHROLOGIQUE

Des méta-analyses déjà anciennes ont montré l'existence d'un effet antiprotéinurique des IEC supérieur à celui des anciennes classes d'antihypertenseurs et largement indépendant de l'abaissement tensionnel (9). Cet effet résulte de mécanismes hémodynamiques précoces (vasodilatation préférentielle de l'artériole efférente) et structuraux plus tardifs. Les sartans, qui interfèrent également avec le système rénine-angiotensine, possèdent la même propriété remarquable. L'effet antiprotéinurique des IEC et des sartans explique pour une large part l'efficacité accrue de ces médicaments dans la prévention de la progression des néphropathies protéinuriques (4).

L'étude AIPRI (10) menée chez des patients en insuffisance rénale chronique légère à moyenne a ainsi montré une diminution de l'incidence de l'endpoint combiné (doublement de la créatinine ou insuffisance rénale terminale) chez les patients traités par Bénazépril versus placebo. Toutefois, cette étude ne permettait pas de distinguer la part du bénéfice lié à l'effet antiprotéinurique des IEC de la part liée à la baisse de pression artérielle. L'étude REIN (11, 12) (Ramipril versus traitement anti-hypertenseur conventionnel) a confirmé le bénéfice du traitement par IEC, à tout le moins chez les patients présentant une protéinurie d'ordre néphrotique (supérieure à 3 g/ 24h) ou intermédiaire (1 à 2.9g/ 24h), cette fois à niveau tensionnel égal. En outre, une étude de sous-groupe a bien permis de montrer l'existence d'une corrélation négative entre la baisse de protéinurie obtenue et la baisse de filtration glomérulaire. Enfin, le Ramipril a démontré un effet néphroprotecteur supérieur à l'Amlodipine et au Métoprolol chez des patients Noirs Américains atteints de néphroangiosclérose associée à une micro- ou macro-albuminurie, et ce en dépit de l'efficacité tensionnelle moindre des IEC chez les patients d'origine africaine.

Les effets néphroprotecteurs spécifiques des IEC et/ ou des sartans ont également été retrouvés à tous les stades de la néphropathie diabétique, tant chez les patients diabétiques de type 1 (étude pionnière de Lewis) que chez les patients diabétiques de type 2. En particulier, en cas de diabète de type 2 avec microalbuminurie, un traitement par sartans à dose adéquate diminue l'incidence de macroalbuminurie par rapport au placebo (étude IRMA II). A niveau tensionnel égal, la réduction de la microalbuminurie est plus importante que sous antagoniste calcique (étude MARVAL). Enfin, le bénéfice observé est similaire sous sartans et IEC (étude CALM). De même, chez les patients atteints de diabète de type 2 compliqué de néphropathie protéinurique, les sartans ralentissent la progression de l'insuffisance rénale et diminuent le risque d'insuffisance rénale terminale par rapport au placebo (étude RENAAL) et à l'Amlodipine (étude IDNT), et ce même après ajustement pour les différences minimales de pression artérielle entre les deux groupes (4,13).

L'étude DETAIL réalisée chez des patients diabétiques de type 2 en majorité microalbuminuriques montre une diminution de filtration glomérulaire similaire dans le groupe traité par Telmisartan et le groupe traité par Enalapril. Cette étude nous conforte dans la conviction que les IEC et les sartans ont un effet néphroprotecteur et antiprotéinurique similaire. Cet effet est potentialisé par le régime sans sel et/ou l'adjonction d'un diurétique thiazidique (diurétique de l'anse lorsque la clairance de la créatinine est < 30 ml/minute). Enfin, la combinaison d'un IEC et d'un sartan permet d'obtenir un effet antiprotéinurique et néphroprotecteur accru par rapport à leur utilisation séparée (étude COOPERATE) (4,13).

AUTRES PATIENTS À HAUT RISQUE CARDIOVASCULAIRE

HTA ET HYPERTROPHIE VENTRICULAIRE GAUCHE

L'étude LIFE (14) réalisée chez des patients hypertendus présentant une hypertrophie ventriculaire gauche a montré un bénéfice accru du Losartan par rapport à l'Atenolol sur l'endpoint combiné. Ce bénéfice était principalement lié à une réduction de l'incidence d'accident vasculaire cérébral (AVC) dans le bras traité par sartan. La différence tensionnelle entre les deux groupes était de l'ordre du millimètre de mercure et le

bénéfice persistait après ajustement pour cette différence. Il était également retrouvé, quoique avec certaines différences, dans les sous-groupes pré-spécifiés de patients diabétiques et présentant une HTA systolique isolée. La régression plus importante de la masse ventriculaire gauche chez les patients traités par Losartan suggère que ce bénéfice pourrait être dû à des effets cardio- et vasoprotecteurs indépendants du niveau tensionnel. Des travaux plus anciens (15,16) suggéraient par ailleurs déjà une efficacité supérieure des sartans par rapport à l'Atenolol sur la régression de la masse ventriculaire. Les résultats de l'étude LIFE devraient toutefois être confirmés avec d'autres sartans et, si possible, avec d'autres comparateurs.

POST-ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL

Chez le patient ayant déjà eu un accident vasculaire cérébral, on ne disposait pas de grands essais cliniques permettant d'évaluer le bénéfice du traitement antihypertenseur jusqu'à la parution de l'étude PROGRESS (17). Celle-ci a montré un risque moindre de récurrence d'accident vasculaire cérébral (AVC) chez des patients traités par Perindopril par rapport aux patients recevant un placebo, que ceux-ci soient hypertendus ou non. La plupart des experts estiment que le bénéfice observé peut être expliqué par la baisse tensionnelle, indépendamment d'effets non-tensionnels éventuels de l'IEC. En effet, il était en réalité limité au sous-groupe recevant le Perindopril associé à de l'Indapamide, caractérisé par une baisse tensionnelle systolique moyenne non négligeable de 12 mmHg par rapport au groupe placebo. En outre, l'étude PATS (18), étude chinoise de conception similaire mais dans laquelle le traitement actif consistait en la prise d'Indapamide seul a montré une protection comparable dans le groupe traité. La parution prochaine de l'étude MOSES (19), comparant pour la première fois deux traitements actifs (Eprosartan versus Nitrendipine) à niveau tensionnel égal chez des patients ayant déjà présenté un AVC devrait permettre de mieux cerner l'importance de l'inhibition du système rénine-angiotensine par rapport à la baisse tensionnelle.

HTA ET DIABÈTE (13)

L'étude fondatrice UKPDS n'a pas montré de différence d'incidence des complications cardiovasculaires liées au diabète dans les sous-groupes de patients traités par Captopril ou Atenolol. De même, dans l'étude ALLHAT - la plus grande étude réalisée à ce jour dans l'hypertension- l'inci-

dence de l'endpoint combiné ne différait pas significativement dans les sous-groupes traités par Lisinopril, Amlodipine ou Chlortalidone, que ce soit pour l'ensemble des patients ou dans le sous-groupe pré-spécifié de patients diabétiques. Même chez les patients diabétiques de type 2 atteints de néphropathie protéinurique (étude IDNT), l'incidence d'événements cardiovasculaires était similaire sous Irbesartan et Amlodipine. Il n'y a donc pas d'argument décisif en faveur d'un bénéfice accru des IEC et des sartans dans la prévention des événements cardiovasculaires chez le patient diabétique par rapport à d'autres classes d'antihypertenseurs.

HTA ET SYNDROME MÉTABOLIQUE (13)

Pour ce qui est des patients atteints de syndrome métabolique, on ne dispose pas d'étude randomisée comparative permettant d'établir avec certitude la meilleure stratégie de traitement antihypertenseur. Il convient toutefois de rappeler que les diurétiques et les beta-bloquants ont un effet pro-diabétogène alors que les IEC et les sartans paraissent limiter l'incidence du diabète de novo. En outre, plusieurs études suggèrent que l'apparition d'un diabète sous traitement antihypertenseur est associée à un pronostic plus défavorable à moyen terme et / ou chez le patient à haut risque cardiovasculaire. Dès lors, en présence d'un syndrome métabolique, en particulier chez le sujet jeune, il paraît raisonnable de considérer les IEC - ou en cas d'intolérance les sartans - comme un traitement de premier choix.

HTA CHEZ LE PATIENT À HAUT RISQUE CARDIO-VASCULAIRE

Les principales études consacrées au traitement de l'HTA chez l'hypertendu à haut risque cardiovasculaire quelle qu'en soit la cause sont HOPE (5), ALLHAT (20) et VALUE (21). Les résultats de l'étude HOPE suggèrent l'existence d'un bénéfice particulier des IEC chez le patient à haut risque cardiovasculaire. Toutefois, comme signalé plus haut, la différence de pression artérielle même modeste observée entre le groupe " traitement actif " et le groupe " placebo " pourrait au moins en partie expliquer les résultats obtenus. Les études ALLHAT et VALUE sont quant à elle des études comparant trois et deux traitements actifs, respectivement (le quatrième bras de l'étude ALLHAT ayant été interrompu précocement). L'étude ALLHAT a montré une incidence similaire de l'endpoint combiné chez des patients hypertendus à haut risque traités par diurétique, anta-

goniste calcique ou IEC. Il en est de même dans l'étude VALUE incluant des patients à haut risque cardiovasculaire traités par Amlodipine ou Valsartan. En dehors des indications reconnues et citées plus haut (micro-albuminurie, néphropathie protéinurique, insuffisance cardiaque et dysfonction ventriculaire gauche), il n'y a donc pas d'argument formel pour considérer que les IEC ou les sartans apportent un bénéfice supérieur aux autres classes d'anti-hypertenseurs, à niveau tensionnel égal. Ces conceptions pourraient toutefois être modifiées par les résultats de l'étude ASCOT (22) comparant une stratégie de traitement à base d'Amlodipine associé si nécessaire à du Perindopril à un traitement par Atenolol associé si nécessaire à un diurétique thiazidique.

EN PRATIQUE (TABLEAU I)

Sur base des données résumées plus haut, les IEC devraient faire partie de la polythérapie et/ou constituer un traitement de premier choix en cas d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche, de micro-albuminurie ou de néphropathie protéinurique quelle qu'en soit la cause. Il paraît fondé de les utiliser chez les patients atteints de syndrome métabolique, en raison de leur effet antidiabétogène. Ils seront également utilisés lorsqu'une polythérapie utilisant d'autres classes d'antihypertenseurs n'a pas permis d'atteindre l'objectif tensionnel, lorsque celles-ci sont contre-indiquées ou ont été à l'origine d'effets secondaires.

Les sartans ont montré une efficacité équivalente -mais non supérieure- à celle des IEC. En cas d'intolérance aux IEC (toux, œdème angioneurotique), ils constituent donc une bonne alternative à ceux-ci dans les mêmes indications. Sur base de l'étude LIFE, les sartans paraissent préférables aux beta-bloquants chez l'hypertendu avec hypertrophie ventriculaire gauche, mais ceci doit être confirmé par d'autres études. Enfin, ils sont utilisés en association aux IEC en cas de protéinurie insuffisamment contrôlée sous IEC et diurétique, voire dans certains cas d'insuffisance cardiaque. Ces dernières indications relèvent toutefois davantage de l'appréciation du spécialiste.

Les IEC et/ou sartans se sont également montrés efficaces dans la prévention des événements cardiovasculaires chez l'hypertendu en général et /ou à haut risque cardiovasculaire, dans le post-AVC, chez le coronarien stable et le diabétique sans néphropathie. Chez ces patients, il n'y a toutefois pas d'argument décisif permettant d'affirmer leur supériorité par rapport à d'autres classes, à niveau tensionnel égal. Ils ne constituent donc pas une indication formelle. Enfin, chez les patients d'origine africaine et les sujets âgés, les IEC sont généralement moins efficaces que les diurétiques et les antagonistes calciques (23, 24) qui leur seront donc préférés.

On donnera la priorité aux IEC et aux sartans offrant la meilleure couverture de 24h (sauf en cas d'insuffisance rénale avancée où il est préférable d'utiliser des molécules à courte durée d'action) et qui ont fait leurs preuves dans les études rando-

TABLEAU I : INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION (IEC) ET SARTANS EN PRATIQUE

INDICATIONS	CONTRE-INDICATIONS
IEC	
<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance cardiaque • Dysfonction ventriculaire gauche • Microalbuminurie • Néphropathie protéinurique 	<ul style="list-style-type: none"> • Sténose bilatérale des artères rénales • Grossesse
SARTANS	ENVISAGER L'ARRÊT SI...
<ul style="list-style-type: none"> • Intolérance aux IEC (toux, œdème angioneurotique) • Contrôle insuffisant de la protéinurie sous IEC + diurétique à dose adéquate* 	<ul style="list-style-type: none"> • Kaliémie > 5.5 mEq/l • Majoration créatinine plasmatique \geq 30% de la valeur de départ
ASSOCIATIONS RECOMMANDEES	ASSOCIATIONS DANGEREUSES
<ul style="list-style-type: none"> • Diurétiques • Antagonistes calciques 	<ul style="list-style-type: none"> • Spironolactone si insuffisance rénale

* en collaboration avec le spécialiste

misées. On veillera à respecter la posologie utilisée dans celles-ci, en particulier chez le patient à haut risque cardiovasculaire et l'insuffisant cardiaque. En cas de polythérapie, les IEC/sartans seront préférentiellement associés aux inhibiteurs calciques et aux diurétiques en raison de l'effet synergique bien démontré de ces classes d'antihypertenseurs.

Les principales contre-indications des IEC et des sartans sont la sténose bilatérale des artères rénales et la grossesse (en raison de leur potentiel tératogène). Il est également prudent de réduire la posologie, voire d'interrompre le traitement en cas de kaliémie > 5.5 mEq/l ou de dégradation majeure de la fonction rénale (une augmentation modérée, stable de la créatinine \leq 30% est au contraire un gage de préservation de la fonction rénale à long terme) (25). Enfin, chez l'insuffisant rénal, l'association d'un IEC ou d'un sartan à de la Spironolactone peut conduire à des hyperkaliémies mortelles et doit donc être évitée autant que possible (26).



RÉFÉRENCES

- 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003 ; **21** : 1011-1053.
- Persu A, Krzesinski JM, van de Borne P : Recommandations de l'ESH pour la prise en charge de l'HTA en Médecine Générale. *Louvain Med*. 2004 ; **123** : 242-251 / *Rev Med Liege*. 2004 ; **59** : 489-496.
- Haïat R, Leroy G. *Thérapeutique Cardiovasculaire. Lecture des grands essais cliniques*, Frison Roche, Paris (France 2004).
- Persu A : Du bon usage des Sartans. *Louvain Med*. 2004 ; **123** : S280-S289.
- HOPE investigators : Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000 ; **342** : 145-153.
- EUROPA investigators : Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003 ; **362** : 782-788.
- PEACE Trial Investigators : Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004 ; **351** : 2058-2068.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, *et al* : Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 ; **292** : 2217-2225.
- Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE : Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant*. 1995 ; **10** : 1963-1974.
- Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, *et al* : Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The AIPRI Study Group. *N Engl J Med*. 1996 ; **334** : 939-945.
- The GISEN Group : Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997 ; **349** : 1857-1863.
- Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Garini G, Zoccali C, Salvadori M, *et al* : Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet*. 1999 ; **354** : 359-364.
- Persu A : Traitement de l'hypertension artérielle du sujet diabétique. *Louvain Med*. 2005 ; **124** : S63-S60.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, *et al* ; LIFE Study Group. : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 ; **359** : 995-1003.
- Thurmann PA, Kenedi P, Schmidt A, Harder S, Rietbrock N : Influence of the angiotensin II antagonist valsartan on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Circulation*. 1999 ; **100** : 685-688.
- Malmqvist K, Kahan T, Edner M, Held C, Hagg A, Lind L, *et al* : Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J Hypertens*. 2001 ; **19** : 1167-1176.
- PROGRESS Collaborative Group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001 ; **358** : 1033-1041.
- PATS Collaborative Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl)*. 1995 ; **108** : 710-717.
- <http://www.moses-study.com/>
- ALLHAT. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA*. 2002 ; **288** : 2981-2996.
- Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, *et al* : VALUE trial group. - Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet*. 2004 ; **363** : 2022-2031.
- Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, *et al* : Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens*. 2001 Jun ; **19** : 1139-1147.
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC, Massie BM, Freis ED, Kochar MS, *et al* : Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. *N Engl J Med*. 1993 ; **328** : 914-921.
- Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC : Department of veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. *Am J Hypertens*. 1995 ; **8** : 189-192.
- Bakris GL, Weir MR. : Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine : is this a cause for concern? *Arch Intern Med*. 2000 ; **160** : 685-693.
- Georges B, Beguin C, Jadoul M. : Spironolactone and congestive heart-failure. *Lancet*. 2000 ; **355** : 1369-1370.