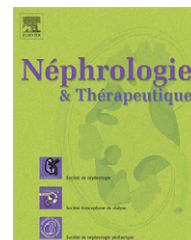




available at www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



MISE AU POINT

Quelle bithérapie antihypertensive optimale pour les patients néphrologiques ?

Which optimal antihypertensive bitherapy for kidney patients?

Jean-François Bonne^a, Irina Shahapuni^a, Sébastien Mailliez^a,
Roxana Oprisiu^{b,d,e}, Mohamed Temmar^c, Gabriel Choukroun^{a,d,e},
Ziad A. Massy^{a,c,d,e}, Albert Fournier^{a,*}

^a Service de néphrologie, CHU d'Amiens, hôpital Sud, avenue René-Laennec, 80054 Amiens cedex 01, France

^b Service de gériatrie, CHU d'Amiens, hôpital Sud, avenue René-Laennec, 80054 Amiens cedex 01, France

^c Service de pharmacologie clinique, CHU d'Amiens, hôpital Sud, avenue René-Laennec, 80054 Amiens cedex 01, France

^d Inserm, ERI-12, Amiens, France

^e Université de Picardie-Jules-Verne, Amiens, France

Reçu le 2 septembre 2006 ; accepté le 1^{er} mars 2007

MOTS CLÉS

Prévention de
l'insuffisance rénale
terminale (IRT) ;
Antihypertenseurs ;
Épargneurs de
potassium ;
Thiazides ;
Diurétiques de l'anse ;
Inhibiteur de l'enzyme
de conversion (IEC) ;
Bloqueurs des canaux
calciques (BCC)

Résumé Dans cette revue sur le traitement antihypertenseur optimal chez le patient néphrologique, nous partons de la controverse déclenchée par la méta-analyse de Casas et al. pour élargir le débat et discuter une bithérapie optimale non seulement pour la néphroprotection, mais aussi pour la protection cardiovasculaire globale. La fréquence de ces dernières complications est en effet plus grande que celle de l'insuffisance rénale terminale chez les malades atteints de néphropathie et leur prévention est autant prioritaire. Nous expliquons l'abondance d'articles contradictoires par les insuffisances méthodologiques des études voulant prouver le bien-fondé de deux concepts antinomiques sous-jacents à la controverse : 1) « la correction par les antihypertenseurs du risque cardiovasculaire et rénal accru des hypertendus est en rapport *exclusivement* avec la baisse des chiffres tensionnels qu'ils induisent, le seuil optimal de pression (défini par les épidémiologistes) étant de 115/75 mmHg » ; 2) « indépendamment du niveau de pression, certains antihypertenseurs ont des propriétés intrinsèques, protectrices ou délétères, vis-à-vis de la protection rénale et cardiovasculaire, et cette protection peut être variable suivant l'organe concerné ». Nous pensons que la vérité est conciliante et qu'elle réside dans l'acceptation des deux mécanismes. Des études plus rigoureuses restent cependant à faire pour le démontrer. En attendant, nous proposons pour la protection globale cardiovasculaire et rénale la *bithérapie optimale par diurétiques hypokaliémiants + inhibiteurs du récepteur AT1 de l'angiotensine II*, récepteur sensé médier tous les effets vasculodélétères de l'angiotensine II, qu'il s'agisse des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des bloqueurs de ce récepteur (les AT1RB ou sartans). Nous préférons cette bithérapie à celle associant les diurétiques hypokaliémiants + dihydropyridines. Cependant, cette recommandation *n'est forte que pour les patients ayant une macroprotéinurie*. La *priorité que nous donnons à la thérapeutique diurétique* tient au fait que par rapport aux autres classes, elle accorde une meilleure protection à

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fournier.albert@chu-amiens.fr (A. Fournier).

la fois vis-à-vis de l'insuffisance cardiaque et des accidents vasculaires cérébraux. De plus, il s'agit des antihypertenseurs ayant la durée d'action la plus longue (plusieurs semaines). Leur efficacité chez l'insuffisant rénal est proportionnelle à la déplétion sodée initiale et donc à la dose. Or, le contrôle de la volémie est incontournable pour obtenir un contrôle tensionnel optimal chez les insuffisants rénaux. Cette thérapeutique diurétique sera basée sur les thiazidiques en l'absence d'insuffisance rénale sévère, mais sera complétée par les diurétiques de l'anse (alors même que ceux-ci, contrairement aux thiazides, n'ont jamais été validés par une étude randomisée pour la protection cardiovasculaire dans l'hypertension non compliquée). Quant aux diurétiques d'épargne potassique, ils ne seront utilisés que pour corriger une hypokaliémie. Quant à l'utilisation des bêtabloquants, bien qu'ils diminuent l'activation du récepteur AT₁, ils ne sont plus recommandables comme antihypertenseurs de première intention, car ils sont les antihypertenseurs les plus diabétogènes. Ils gardent en revanche, leurs indications cardiologiques formelles telles que l'angor, l'insuffisance cardiaque et certains troubles du rythme, ou leur indication anesthésiologique de remplacement des IEC et AT₁RB. Quant au choix entre IEC ou AT₁RB, nous pensons, sur la base de comparaisons indirectes, que les derniers accorderont une cardioprotection comparable, tout en accordant une protection cérébrale supérieure. Il faudra attendre 2008 pour le savoir avec les résultats de l'étude ONTARGET. Enfin, nous rappelons la nécessité d'individualiser le traitement antihypertenseur, en tenant compte également des complications cardiovasculaires déjà présentes, de la pathologie associée, de la tolérance (qui peut être influencée par les saisons et en particulier les canicules) et du coût.

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Prevention of end stage renal disease (ESRD);
Antihypertensive drugs;
Potassium sparing diuretic;
Thiazides;
Loop diuretic;
Angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI);
Calcium channel blockers (CCB)

Abstract In this editorial review on the optimal antihypertensive treatment for chronic kidney disease (CKD) patients, we start with the controversy triggered by Casas et al., for proposing a bitherapy optimal not only for nephroprotection, but also for global cardiovascular protection. The incidence of cardiovascular complications are indeed much greater than the occurrence of end stage renal disease (ESRD) in these patients, so that their prevention has at least the same priority. We explain the huge amount of discordant papers, on the basis of methodology deficiencies in the studies aiming at evidencing the truth of 2 antinomic concepts underlying this controversy: 1) "The correction by antihypertensive drugs of the cardiovascular risk excess in hypertensive patients is *exclusively* related to their blood pressure lowering effect, the optimal blood pressure (BP) level being defined by epidemiologists at 115/75 mmHg"; 2) "Independently of BP lowering effect, antihypertensive drugs may have intrinsic, protective or deleterious, renal and cardiovascular effects which may be variable according to the target organ". We think that truth is conciliating and that both mechanisms should not be exclusive. However more rigorous studies are still needed to evidence it. Meanwhile we propose the optimal therapy by hypokaliemic diuretics (thiazides ± loop diuretics according to glomerular filtration decline) + inhibitors of the angiotensin AT₁-receptor (ACE inhibitors or AT₁RB), in preference to the association of dihydropyridines with diuretics. *This recommendation is strong however, only for CKD patients with macroproteinuria. The priority that we give to diuretic therapy is based on the evidence that this class confers good prevention against both heart failure and strokes, which is not the case for all AT₁-inhibitors and dihydropyridines. Furthermore the diuretics are the drugs with the longest antihypertensive effect (many weeks) and their efficiency in CKD patients is proportional to the sodium depletion they initially induce and therefore to the dose (specially of the loop diuretics). Indeed volemia control is an incontrovertible factor for optimal BP control in renal insufficiency. As regards the use of betablockers, they should no more be considered as first drug for hypertension because they have the strongest diabetogenic effect. They should be used selectively for their specific cardiologic indications such as angina, heart failure, arrhythmia and as substitute for ACEI or AT₁RB when general anesthesia is considered. Regarding the choice between ACEI and AT₁RB, on the basis of indirect comparisons, we think that the latter may grant a comparable cardiac protection while giving a better cerebral protection. We shall have to wait the results of ONTARGET study to have or not the evidence for this preference. Finally, we want to stress the necessity to individualize the treatment by taking into account coexistence of cardiovascular complications and of other diseases, as well as the tolerance of the treatment (which may be influenced by seasons, in particular the canicula one), and the cost of the drugs.*

© 2007 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

L'insuffisance rénale aggrave le risque cardiovasculaire dès que la filtration glomérulaire diminue en dessous de 60 ml/min [1]. Les complications purement cardiovasculaires sont plus fréquentes que la survenue d'une insuffisance rénale terminale (IRT) non seulement chez des malades diabétiques protéinuriques avec fonction rénale altérée au départ (S créatinine 88-265 µmol/l [2,3], mais aussi chez les 12 063 diabétiques non protéinuriques de l'étude ALLHAT [4], par des facteurs de respectivement 4,5 et 12. Aussi, la préoccupation des néphrologues doit être aussi importante pour la prévention des complications vasculaires que vis-à-vis de la progression de la néphropathie vers le stade terminal. Le contrôle des différents facteurs de risque cardiovasculaire classiques (tabagisme, obésité, diabète, dyslipidémie et hypertension artérielle) ou non classiques (stress oxydant, micro-inflammation, hyperhomocystéinémie) doit donc faire partie dès maintenant de la tâche quotidienne des néphrologues et ce d'autant qu'ils aggravent par eux-mêmes le risque de progression de l'insuffisance rénale [2].

Cela explique que les antihypertenseurs soient devenus les médicaments les plus évalués à la fois dans la prévention cardiovasculaire globale et dans la prévention de la progression des néphropathies. Comme en témoigne l'abondant courrier publié dans le *Lancet* à propos de la méta-analyse de Casas et al. [5-7] sur les « inhibiteurs du système rénine-angiotensine » et la progression des néphropathies, la place privilégiée de ces derniers aussi bien dans la néphroprotection que dans la protection cardiovasculaire globale reste très controversée.

Aussi, nous nous proposons de rappeler cette méta-analyse et ses principales conclusions avant de la discuter à la lueur de ces critiques, tout en élargissant le débat à la protection globale rénale et cardiovasculaire, les deux étant intrinsèquement liés chez un même patient. L'étude ALLHAT ayant montré qu'une bithérapie était nécessaire dans plus des deux tiers des cas pour maintenir la PA inférieure à 140/90 mmHg, nous essaierons de proposer la bithérapie hypothétiquement optimale pour les patients néphrologiques, car aucune grande étude randomisée n'a encore essayé de répondre correctement à cette question en ayant choisi comme monothérapie de base, la classe des antihypertenseurs ayant fait le mieux la preuve de sa supériorité vis-à-vis à la fois de l'insuffisance cardiaque et des accidents vasculaires cérébraux à savoir les diurétiques thiazidiques [8,9].

Résumé de la méta-analyse de J-P Casas et al. évaluant les « inhibiteurs du système rénine-angiotensine » dans la prévention de la progression des néphropathies

Avant de commencer, nous nous permettrons cependant de critiquer certaines appellations usuelles concernant le système rénine-angiotensine. C'est ainsi que le terme « d'antagoniste ou bloqueur du récepteur de l'angiotensine » (et son abréviation anglaise « ARB »), nous paraît maintenant inexact puisque de multiples récepteurs de l'angiotensine ont été découverts : les récepteurs AT1 et

AT2 pour l'angiotensine II et III, ainsi que des récepteurs spécifiques de l'angiotensine IV et l'angiotensine (1-7) [10]. C'est la raison pour laquelle, nous les appellerons bloqueurs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II et les désignerons par leur abréviation anglaise précise « AT₁RB » ou par leur suffixe commun « sartans ». Il en est de même du terme d'« inhibiteurs du système rénine angiotensine », utilisé par Casas et al. pour désigner l'ensemble de ces deux classes de médicament. En effet, tous les deux n'inhibent pas *mais stimulent la rénine et leur effet sur les angiotensines est opposé*, les AT1 bloqueurs stimulant la formation des angiotensines II-III-IV et les IEC la diminuant. Aussi utiliserons-nous pour les désigner ensemble le terme « d'inhibiteurs-AT1 », car l'activation de ce récepteur de l'angiotensine II, sensé médier tous les effets cardiovasculaires délétères du « système rénine-angiotensine », est inhibé à la fois par les IEC et les AT₁RB.

Dans leur méta-analyse, Casas et al. ont inclut 127 études randomisées dont 48 contre placebo et 77 contre traitement actif parues jusqu'en 2005. Cela explique l'inclusion de l'étude ALLHAT [4] qui n'avait pas encore été reprise dans les travaux de base des recommandations antérieurement faites, en particulier par l'Anaes (devenue la Haute Autorité de santé ou HAS) en France, ce qui explique des conclusions discordantes.

Dans les 13 études comparant les inhibiteurs-AT1 à un autre traitement actif, l'événement clinique « robuste » insuffisance rénale terminale (IRT) est survenu chez 879 patients, ALLHAT y contribuant pour 448 patients, soit pour plus de la moitié. Alors même que cette étude n'a conféré aucun avantage au lisinopril par rapport aux autres bras traités par chlorthalidone ou amlodipine [RR = 1,05 (0,86 - 1,29)], il est remarquable de noter avec Remuzzi et Rugginenti [7] que malgré son poids, cette étude n'a pas annulé le caractère significatif de la réduction du risque d'IRT observé sur l'ensemble des 13 études [RR = 0,87 (0,75 - 0,99)]. Cependant, sur les 11 études (incluant ALLHAT) ayant rapporté le *doublement de la créatininémie*, la réduction du risque n'est plus significative [RR = 0,71 (0,49-1,04)]. Cette non-significativité est cependant compensée par le fait que sur les 38 études (incluant ALLHAT) ayant rapporté la *créatininémie*, l'élévation de celle-ci reste moindre avec les IEC ou AT₁RB, par rapport aux autres traitements actifs [-7,07 µmol/l (95 % CI -132 à -0,88)]. En ce qui concerne les 44 études ayant rapporté la *réduction de l'albuminurie* (et dont ALLHAT a été exclu faute de données), cette réduction est plus forte avec IEC et AT₁RB (-15,73 mg/j ; 95 % IC -24 à -7)].

Cependant, un biais méthodologique est apparu dans cette méta-analyse, car seules les études de moins de 500 patients montrent une réduction significative, faisant émettre l'hypothèse que les petites études négatives (comme celle de Walker et al. publiées uniquement sous forme d'abstract [11]) n'ont pas été publiées et donc incluses dans la méta-analyse. Sur les 61 études ayant *estimé la filtration glomérulaire* (FG) [incluant ALLHAT], la différence entre inhibiteurs-AT1 et les autres antihypertenseurs n'est pas significative [0,28 ml/min (95 % IC -0,76 à 1,32)]. Enfin, en désaccord avec le consensus officiel antérieurement établi, *l'effet rénoprotecteur de ces inhibiteurs-AT1 n'est pas plus marqué chez les diabétiques que chez les non*

diabétiques, l'inverse étant même observé (de façon non significative) pour les critères IRT, doublement de la créatinémie, élévation de la créatininémie et baisse de l'albuminurie.

Dans les études contre placebo, les inhibiteurs-AT1 ont diminué le risque d'IRT, de doublement ou d'élévation de la créatinine et d'aggravation de l'albuminurie, mais n'ont pas ralenti le déclin de la filtration glomérulaire, en dépit d'une baisse franche de la pression artérielle systolique (PAS) de 2,27 à 5,96 mmHg.

Aussi en poolant les études contre placebo et contre traitement actif et en considérant des tertiles de baisse de pression systolique, les auteurs ont pu facilement montrer que le risque d'IRT et d'aggravation de l'albuminurie était atténué au prorata de la baisse moyenne de PAS.

De cette analyse, les auteurs concluent :

- que le bénéfice rénal des inhibiteurs AT1 résulte de façon prépondérante de la baisse de la pression artérielle ;
- que la néprotection par les inhibiteurs-AT1 est probablement plus forte chez les non-diabétiques que chez les diabétiques et que leur indication spécifique pour les diabétiques n'est pas justifiée ;
- que le choix du traitement antihypertenseur chez les patients néphrologiques doit être basé sur trois critères principaux : leur capacité à baisser la pression artérielle, leur bonne tolérance et le coût.

Discussion de la méta-analyse de Casas et al.

Les deux premières conclusions ont été vivement critiquées par les auteurs des études ayant antérieurement démontré l'efficacité des IEC ou AT₁RB dans la néprotection (1-3) en affirmant de façon peut-être un peu trop péremptoire que cet effet n'était pas expliqué par la baisse tensionnelle, et que cet effet était plus marqué chez les diabétiques. Personnellement, nous pensons que s'il y a autant de divergences, c'est que la méthodologie des études antérieures a été insuffisante pour répondre clairement et séparément à deux questions fondamentales à savoir :

- la baisse de pression est-elle instrumentale dans la néprotection ;
- à égalité de pression les inhibiteurs-AT1 confèrent-ils une néprotection supérieure à celle des autres antihypertenseurs ?

C'est ce que nous allons maintenant discuter, en nous limitant aux trois autres classes importantes d'antihypertenseurs à savoir les diurétiques thiazidiques, les bêtabloquants et les anticalciques, les α 1-bloquants ayant été disqualifiés par rapport aux thiazides du fait d'une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque par un facteur 2 dans l'étude ALLHAT [12], et les antihypertenseurs centraux n'ayant jamais fait l'objet de grandes études randomisées évaluant des événements cliniques rénaux ou cardiovasculaires. Il en est de même pour les nouveaux antihypertenseurs tels que les inhibiteurs des vasopeptidases (inhibant conjointement l'enzyme de conversion de

l'angiotensine I et l'endopeptidase neutre) et des inhibiteurs de la rénine comme l'aliskiren.

La baisse de pression artérielle est-elle instrumentale dans la néprotection ?

Une telle question peut paraître incongrue, mais il faut bien reconnaître la présente rareté des données interprétables qui permettent d'y répondre de façon irréfutable. Ce point a été développé dans une de nos revues générales récentes [13] dans laquelle nous expliquons qu'il ne faut pas se contenter de montrer dans des études rétrospectives un lien entre le niveau de pression et le risque d'insuffisance rénale terminale, ni même dans des études prospectives randomisées contre placebo que le risque baisse avec un antihypertenseur de façon proportionnelle à la baisse tensionnelle. En effet, un rapport causal inverse peut être responsable de cette corrélation, car les patients qui baissent le plus leur pression artérielle (PA) et évoluent le moins rapidement vers l'IRT peuvent être les patients ayant la maladie rénale intrinsèquement la moins sévère. Pour éliminer cette causalité inverse et démontrer que la baisse de pression est instrumentale dans la dégradation de la fonction rénale, il faut randomiser les patients entre deux niveaux de pression cible et les traiter avec les mêmes traitements. Cela permet d'éliminer l'interférence entre la baisse tensionnelle et la propriété néproprotectrice ou néphrodélétère intrinsèque à chaque classe, voire à chaque molécule d'antihypertenseurs. Seule la dose de ces traitements doit être plus élevée dans le groupe assigné à un niveau tensionnel plus bas.

Or, seulement quatre études nous paraissent répondre à cette méthodologie : les études UKPDS₃₈, [14] ABCD [15], AASK [16,17] et l'étude MDRD [18], l'étude HOT n'ayant pas évalué la fonction rénale et la protéinurie [19]. Ces études sont cependant loin d'être homogènes et irréprochables sur le plan méthodologique. En effet, l'étude UKPDS₃₈ a bien comparé chez des diabétiques deux niveaux de pression et pour l'obtenir a utilisé avec une même fréquence deux médicaments (IEC et bêtabloquant) qui se sont avérés être équivalents [20] en termes de protection de la microangiopathie et a montré que la cible tensionnelle la plus basse obtenue était associée à une meilleure prévention de celle-ci. Cependant, ce critère de microangiopathie incluait aussi la rétinopathie diabétique et n'était donc pas strictement rénal. L'étude ABCD réalisée chez des diabétiques normotendus (diastolique entre 80 et 89 mmHg) a randomisé la moitié des patients à une diastolique 10 mmHg plus basse grâce à l'adjonction randomisée d'énalapril ou de nisoldipine (et donc donnés avec la même fréquence). Sur le plan rénal, cette étude n'a montré qu'une progression moindre de la microalbuminurie sans meilleure prévention du déclin de la FG.

L'étude AASK [16,17], réalisée chez des noirs américains hypertendus mais non diabétiques et peu protéinuriques (en moyenne 300 mg/j), a randomisé deux niveaux de pression moyenne (≤ 92 vs 102 mmHg) et au bout de quatre ans n'a pu montrer aucune différence entre ces deux groupes en termes d'IRT ou de FG.

L'étude MDRD a au contraire randomisé des Américains en majorité non diabétiques, mais franchement protéinuri-

ques à deux niveaux de pression ($< 140/90$ ou $< 130/80$) grâce au recours de divers antihypertenseurs dont la prévalence d'utilisation était pour chacun inférieure à 19 %, éliminant de ce fait l'effet parasite d'un antihypertenseur avec effet néphroprotecteur intrinsèque. Au terme des trois ans de l'étude initiale, aucune différence n'était apparente en termes de fonction rénale et d'IRT. En revanche, la prolongation du suivi à dix ans a permis de montrer une meilleure prévention de l'IRT [RR = 0,77 (CI 0,65-0,91)]. Après les trois ans plus neuf mois initiaux, la PA n'a malheureusement plus été documentée. Cependant, si on fait l'hypothèse probable que la différence de pression s'est atténuée dans le temps, cette différence de risque d'IRT n'en serait que plus remarquable et à mettre sur le compte du meilleur du contrôle initial de la PA.

Bien que modestes en taille, (la plus grande AASK ayant inclus seulement 1094 patients), on peut conclure de ces quatre études que la baisse tensionnelle est *probablement bien instrumentale* dans la néphroprotection.

Faut-il de là en conclure que la PA la plus basse (tout en étant bien tolérée en orthostatisme) soit la PA optimale ? Non, car seule une étude randomisée évaluant les deux niveaux de pression inférieure à 120/70 versus inférieure à 130/80, pourrait le permettre [14].

Pour le moment, l'analyse post-hoc de la mortalité cardiovasculaire de l'étude IDNT [21] suggère que chez le *diabétique de type 2 macroprotéinurique* une pression artérielle de 120/85 mmHg serait la pression optimale car en dessous, le risque de mortalité cardiovasculaire est accru chez les diabétiques macroprotéinuriques par un facteur 4 (2,1-7,8). Chez les patients non diabétiques traités par IEC, Jafar et al. [22] suggèrent une PAS optimale à 110-129 mmHg, le risque de progression étant accru lorsque la PAS est inférieure 110 mmHg.

Un effet néphroprotecteur intrinsèque des inhibiteurs-AT1 a-t-il été bien démontré ? Suffit-il pour cela de démontrer un effet indépendant de la pression ?

Casas et al. ont-ils raison d'affirmer que l'effet néphroprotecteur des inhibiteurs-AT1 est *essentiellement* lié à la baisse de pression car dans leur méta-analyse incluant les études contre placebo, l'effet néphroprotecteur est proportionnel à la baisse de pression ?

Alors même que nous venons d'admettre un rôle instrumental très probable de la baisse tensionnelle dans la néphroprotection, nous ne pensons pas que la méthodologie globale par tertiles, utilisée par Casas et al., puisse leur permettre d'affirmer que le rôle de la baisse tensionnelle dans la néphroprotection accordée par les inhibiteurs-AT1 soit « *prépondérant* » par rapport à l'activité néphroprotectrice intrinsèque de ces derniers, car il faudrait connaître à partir d'une population atteinte de néphropathie mais non traitée, le risque d'IRT pour diverses différences de pression artérielle. À nos yeux, Casas et al. peuvent seulement affirmer que la baisse tensionnelle joue probablement un certain rôle dans la néphroprotection.

La méta-analyse sur données individuelles de 1860 patients protéinuriques non diabétiques traités par IEC ayant permis à Jafar et al. [23] un *ajustement individuel*

du risque de progression de la néphropathie à la différence de PAS (en moyenne de 4,5 mmHg inférieure avec les IEC) lui permet en revanche, de conclure valablement à une néphroprotection indépendante de la baisse de pression.

La meilleure méthode reste cependant de comparer deux molécules antihypertensives en tête à tête au même niveau de pression, alors que le *traitement associé est comparable*. Chez les malades protéinuriques, cela n'a été réalisé que dans deux études de taille respectable (plus de 300 patients par groupes comparés) et prenant comme critère non seulement la protéinurie, mais aussi l'IRT : les études AASK et IDNT. L'étude IDNT [24] a montré qu'à PA moyenne comparable, l'irbésartan comparé à l'amlodipine diminuait le risque d'IRT de 23 % ($p = 0,07$) et était associé à une augmentation de la créatininémie moindre de 21 % ($p = 0,02$). L'étude AASK a montré que, comparée à l'amlodipine, le ramipril et le métoprolol étaient associés à une réduction du risque d'IRT de 59 % ($p < 0,001$) alors même que la PA était un peu plus basse avec l'amlodipine, éliminant ainsi le rôle protecteur de la baisse tensionnelle.

Ainsi seulement deux études, réalisées l'une chez des diabétiques macroprotéinuriques et l'autre chez des non diabétiques faiblement protéinuriques, montrent un *effet néphroprotecteur indépendant de la baisse de pression, mais uniquement vis-à-vis de l'amlodipine*.

Or, des *données expérimentales* ont démontré que les dihydropyridines, du fait de leurs propriétés hémodynamiques particulières sur le glomérule (augmentation de la pression de filtration par vasodilatation sélective de l'artériole afférente) ont une *action intrinsèquement néphrodélétère* [25]. De plus, cet effet néphrodélétère intrinsèque des dihydropyridines a été suggéré par deux études cliniques, l'étude AASK et l'étude REIN-2.

Dans l'étude AASK (pourtant réalisée chez des patients peu protéinuriques à 0,3 g/j), l'amlodipine a entraîné dans les six premiers mois une augmentation de la protéinurie parallèle à l'augmentation de la filtration glomérulaire et secondairement un déclin plus rapide de la filtration glomérulaire qui aurait abouti après 48 mois à une filtration glomérulaire moindre qu'avec le ramipril ou le métoprolol. Le bras amlodipine ayant été interrompu à 36 mois, cela n'a cependant pas été documenté, *mais le risque d'IRT a néanmoins été plus élevé avec l'amlodipine*.

Dans l'étude REIN-2 [26], les malades néphrotiques non diabétiques ayant une protéinurie résiduelle après un contrôle de leur PAD inférieur à 90 mmHg sous ramipril ont été randomisés en deux groupes :

- l'un dont le traitement n'a pas été changé ;
- l'autre dont la pression artérielle a été abaissée à moins de 130/80 par adjonction de féléodipine.

En dépit d'une PAM 3 mmHg plus basse, la *néphroprotection avec la dihydropyridine* n'a pas été meilleure, suggérant que l'effet néphroprotecteur lié à la baisse tensionnelle a été annulé par la propriété néphrodélétère intrinsèque de la féléodipine. Cette même observation a été faite dans l'étude IDNT dans laquelle la néphroprotection a été comparable avec l'amlodipine alors que la PAS a été abaissée de 3 mmHg par rapport au placebo suggérant ainsi un effet néphrodélétère intrinsèque de l'amlodipine.

Cela nous amène à suggérer que dans l'étude IDNT, la *néphroprotection supérieure de l'irbésartan comparée à l'amlodipine, indépendante de la pression* peut être due aussi bien à un effet néphroprotecteur intrinsèque de l'irbésartan qu'à un effet néphrodélétère de l'amlodipine ou à l'association des deux mécanismes. Cela empêche donc de conclure formellement que la néphroprotection accordée par l'irbésartan est exclusivement due à une propriété néphroprotectrice intrinsèque de l'irbésartan.

Par ailleurs, avec Schrier et Estacio [27], on peut faire remarquer que pour démontrer la réalité d'une propriété néphroprotectrice intrinsèque, il faudrait non seulement comparer deux antihypertenseurs à un même niveau de pression, mais *qu'il faudrait aussi le faire à une pression optimale*. Or, la limite supérieure de cette fourchette a été établie par randomisation à 130/80 uniquement chez les patients protéinuriques de l'étude MDRD. Quant aux niveaux inférieurs de cette fourchette optimale, ils ont été seulement suggérés par des études post-hoc et estimés pour la PAS à 120 mmHg sur des critères de risque cardiovasculaire [21] et à 110 mmHg sur des critères de fonction rénale [23].

Force est donc de répondre par la négative à la question posée au début de ce paragraphe : *un effet néphroprotecteur intrinsèque des inhibiteurs-AT1 n'a pas encore été formellement démontré*. Cela n'empêche pas pour autant de les recommander préférentiellement si dans une comparaison en tête à tête, ils s'avèrent supérieurs à d'autres antihypertenseurs.

Est-ce une erreur méthodologique d'avoir mélangé l'étude ALLHAT avec les études néphrologiques beaucoup plus petites, mais à risque d'IRT dix fois supérieure (taux à 0,47 versus 4,7 % par an) ?

Nous pensons qu'une telle hétérogénéité des études incluses dans la méta-analyse est probablement une erreur, mais une erreur qui en fait suggère la réalité d'un effet néphroprotecteur intrinsèque des IEC, notion que Casas et al. rejettent. En effet avec Remuzzi et Rugginenti [7], on peut faire remarquer que malgré le poids d'ALLHAT, l'effet bénéfique des inhibiteurs-AT1 sur le *critère clinique robuste* d'IRT dans la population générale (diabétique ou non) n'est pas effacé, alors même que dans ALLHAT le lisinopril n'y confère aucune protection supérieure par rapport à la chlorthalidone ou même à l'amlodipine et *en dépit d'un PAS plus élevé de 2 et 1 mmHg respectivement*.

En revanche, l'introduction de l'étude ALLHAT a probablement favorisé le fait que le *risque d'IRT n'est pas plus diminué avec les IEC dans la population diabétique, que dans celle non diabétique*. ALLHAT a en effet inclus 12 063 diabétiques (sans en déterminer la protéinurie) et n'a pas trouvé de différence de risque d'IRT entre les trois antihypertenseurs pour l'ensemble de cette population diabétique, ni pour les deux sous-groupes diabétiques avec au départ une fonction rénale normale ou élevée (≥ 90 ml/min) ou une fonction rénale diminuée en dessous de 60 ml/min. Par contre, dans le groupe diabétique avec insuffisance rénale légère (5944 patients) le *lisinopril comparé à la chlorthalidone avait (comme l'amlodipine) un risque d'IRT augmenté de 74 %*.

L'analyse de ce dernier sous-groupe est donc intéressante, car *elle constitue l'étude randomisée la plus grande et la plus longue (six ans) réalisée chez les diabétiques, ayant comparé un diurétique en tête à tête avec un IEC et une dihydropyridine*, alors que le traitement associé était strictement comparable. Même si cette néphroprotection supérieure avec le diurétique peut être partiellement expliquée par une baisse tensionnelle plus forte, elle n'en est pas moins remarquable parce qu'elle est apparue en dépit d'une élévation de la glycémie et d'une baisse de la kaliémie et qu'elle a été évaluée sur le critère robuste d'IRT, et non seulement sur celui de protéinurie ou de créatininémie. Cela nous amène à rappeler que dans les deux seules études comparant un IEC (énalapril) à un diurétique (l'hydrochlorothiazide [11] et indapamide 1.5 LP [28]), aucune différence significative entre ces deux classes d'antihypertenseurs n'a été observée en termes d'effet antiprotéinurique ou de maintien de la filtration glomérulaire. Cet effet était cependant associé à une baisse plus forte de la pression avec l'indapamide.

Quelle bithérapie initiale optimale pour la néphroprotection ?

En accord avec Remuzzi et Reggenenti [7] et avec Rahman et al. [4] nous pensons qu'elle doit se discuter en fonction de l'existence ou non d'une macroprotéinurie.

Pour les patients protéinuriques ($\geq 0,3$ g/j)

En raison de justifications physiopathologiques bien mises en valeur dans l'excellente revue générale de Wolf et Ritz [29] et surtout des résultats remarquables de l'étude COOPERATE [30,31], il faut tout d'abord discuter de l'*association IEC + AT₁RB* du moins chez les malades protéinuriques (> 1 g/j). En effet, l'étude COOPERATE a démontré qu'à pression égale (aussi bien lors de la consultation que sur les 24 heures) l'association du trandolapril 3 mg au losartan 100 mg (dose ayant un pouvoir antiprotéinurique maximal) diminuait de 23 % le risque de survenue d'une IRT ou de doublement de la créatinine chez 336 patients japonais atteints d'une néphropathie à IgA (2,5 g/j de protéinurie), par rapport à chacun des deux traitements isolés. Cela suggère donc un effet néphroprotecteur indépendant de la pression en rapport avec une inhibition plus importante du récepteur AT1. Cela justifie-t-il pour autant de recommander cette bithérapie en première intention plutôt que l'association « diurétiques + IEC ou AT₁RB » ? Nous ne le pensons pas, car cette étude ne compare pas cette bithérapie à une autre bithérapie mais seulement à deux monothérapies. Cette étude montre en revanche, l'effet synergique de l'association d'un diurétique aux trois traitements comparés, le diurétique réduisant de 20 % le risque de survenue du critère principal. *Cette néphroprotection synergique des inhibiteurs-AT1 avec les diurétiques est en rapport avec une synergie hypotensive et antiprotéinurique supérieure à celle que peut donner l'augmentation des doses ou l'association des IEC avec les AT₁RB*, comme l'a bien mise en évidence l'étude en cross-over de Esnault [32]. Par ailleurs, la recommandation en première intention de l'association IEC + AT₁RB expose au redoutable risque de l'hyperkaliémie mortelle,

risque aggravé encore par l'hyporéninisme induit par le diabète et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (spécifiques ou non de la cyclo-oxygénase 2) si fréquemment utilisés chez les arthrosiques âgés. En revanche, ce risque d'hyperkaliémie est réduit avec les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse, car tous deux stimulent les échanges distaux Na/K au niveau du tube collecteur cortical.

Bien que seuls les thiazides aient fait l'objet d'une validation par des études contrôlées en ce qui concerne leur effet antiprotéinurique et la protection cardiovasculaire, contrairement aux diurétiques de l'anse, ceux-ci peuvent également être recommandés seuls et/ou en association avec les thiazides chez les malades néphrologiques, en particulier lorsque leur insuffisance rénale est avancée. Leur utilisation a en effet été usuelle dans les grandes études faites sur des malades protéinuriques comme IDNT.

En raison du risque d'hyperkaliémie des diurétiques d'épargne potassique [33], nous ne recommandons pas leur prescription avec les inhibiteurs-AT1, alors même que leur effet antiprotéinurique et hypotenseur est prouvé [34]. Nous pensons que leur indication se limite à la correction de l'hypokaliémie. Aussi pour les malades protéinuriques, la bithérapie optimale en matière de néphroprotection est l'association diurétique + inhibiteurs - AT1 à dose progressivement croissante mais normokaliémiant pour atteindre une PA < 130/80, mais > 120/85 chez le diabétique [21] et > 110 mmHg de systolique chez le non-diabétique [22].

Pour les patients non protéinuriques

Choix du traitement initial

L'étude ALLHAT a démontré que pour l'ensemble de sa population (a priori non protéinurique) le risque d'IRT est identique avec la chlorthalidone, le lisinopril et l'amlodipine. Bien que la PA plus élevée dans le bras lisinopril suggère un effet néphroprotecteur indépendant de la pression supérieur de l'IEC par rapport à la DHP ou au thiazide, le fait que dans le sous-groupe des diabétiques avec insuffisance rénale légère (60-89 ml/min de FG) *le risque d'IRT ait été 74 % inférieur avec le diurétique qu'avec l'IEC ou l'amlodipine*, nous pensons que *le traitement initial doit être un diurétique thiazidique* (en l'absence d'insuffisance rénale sévère). En faveur de cette protection, on retiendra la récente étude de cas témoin canadienne qui a montré que *le risque d'IRT sous IEC comparé aux thiazides était accru par un facteur 4,2* (IC 95 % : 2,0-9,0) entre la troisième et la sixième année, alors même que ce risque était initialement diminué [35]. Même si cette dernière étude ne peut échapper à un biais de confusion par indication (les malades les plus graves ayant pu bénéficier de préférence d'un traitement IEC) la nécessité clinique et la justification physiopathologique [36] de lutter en permanence contre la rétention sodée proportionnelle à la progression des néphropathies pour contrôler leur hypertension, nous conforte dans notre opinion de recommander une thérapie diurétique eukaliémiant en première intention.

Que choisir comme traitement associé aux diurétiques : un antagoniste du calcium ou un inhibiteur-AT1 ?

Sur la base de travaux ayant évalué le passage de la microalbuminurie à la macroalbuminurie, la méta analyse

des études faites avec les IEC dans le *diabète de type 1* [37] montrant une réduction du risque de 45 % après ajustement à la baisse tensionnelle plaide en leur faveur chez des patients. Cependant, une meilleure préservation de la fonction rénale n'a été démontrée qu'après arrêt du traitement IEC pendant deux semaines, car ces derniers altèrent la FG de façon fonctionnelle [38].

Dans le *diabète de type 2*, l'étude DETAIL a montré que le telmisartan n'était pas inférieur à l'énalapril en termes de protection de la filtration glomérulaire à cinq ans chez des patients dont 80 % étaient microalbuminuriques et 20 % macroalbuminuriques et la PAS plus basse avec le telmisartan (6,9 vs 2,9 mmHg) [39]. Par ailleurs, *le valsartan 80 mg comparé à l'amlodipine 5 mg a réduit plus fortement la microalbuminurie* (40 contre 4 % NS) à pression comparable [40].

Sur la base des travaux ayant évalué la *prévention de la microalbuminurie dans le diabète de type 2*, l'étude BENEDICT [41] montre que comparé à un placebo (+ traitement divers excepté IEC, sartan et DHP) le trandolapril diminue ce risque de 53 % à pression comparable, alors que le vérapamil (antagoniste calcique non dihydropyridine) n'a pas d'effet par rapport au placebo (malgré une baisse de 1 mmHg de PAS) et ne renforce pas l'effet du trandolapril.

Aussi sur la base de ces travaux réalisés chez les diabétiques, *les inhibiteurs-AT1 paraissent plus prometteurs que les anticalciques en association avec un diurétique*. En dehors du prix plus bas des IEC génériques par rapport aux AT₁RB non encore génériques, y a-t-il une raison néphrologique à préférer l'un plutôt que l'autre ? D'après la méta-analyse de Strippoli [42], il ne semble pas, *leur effet néphroprotecteur étant comparable*.

Conclusion

Que les patients soient ou non protéinuriques, la bithérapie optimale en termes de néphroprotection paraît devoir être l'association d'un diurétique hypokaliémiant avec un inhibiteur-AT1 (IEC ou au sartan). Il faut reconnaître cependant que cette recommandation pour les patients non macroprotéinuriques ne repose que sur des critères d'apparition ou d'aggravation de microalbuminurie chez le diabétique et non sur le critère robuste d'IRT, et que l'étude ALLHAT chez le diabétique non protéinurique avec légère insuffisance rénale, le risque accru d'IRT par rapport au thiazide est aussi grand avec le lisinopril qu'avec l'amlodipine. Aussi chez ces patients, la supériorité des inhibiteurs-AT1 sur les DHP n'est pas démontrée. Seule une étude randomisée comparant amlodipine et inhibiteurs-AT1 en association avec un diurétique pourrait formellement établir chez les non-protéinuriques la supériorité des inhibiteurs-AT1 sur les dihydropyridines pour la néphroprotection.

Quelle bithérapie optimale pour la protection cardiovasculaire globale des malades néphrologiques ?

Nous envisagerons successivement le cas de la prévention cardiovasculaire primaire et secondaire, car la coexistence de complication vasculaire implique l'utilisation spécifique de certains antihypertenseurs [43].

Prévention cardiovasculaire primaire

La bithérapie diurétique + inhibiteurs-AT1 est-elle optimale également pour la protection cardiovasculaire globale des malades néphrologiques, ou faut-il lui préférer une bithérapie diurétique + dihydropyridine ou bêtabloquant ? Aucune grande étude randomisée ne permettant de répondre à cette question, force est de nous en remettre à la dernière méta-analyse de la BPLT Trialist Collaboration ayant inclus ALLHAT dans l'évaluation des antihypertenseurs vis-à-vis de la protection cardiovasculaire [9]. Elle fait apparaître qu'en termes de mortalité totale ou cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde les thiazides, dihydropyridines et les IEC sont comparables. En revanche, pour le *risque d'AVC* les IEC sont inférieurs aux thiazides et aux dihydropyridines mais équivalents aux bêtabloquants. Pour le *risque d'insuffisance cardiaque*, les IEC, les diurétiques et les bêtabloquants sont supérieurs aux dihydropyridines :

- en ce qui concerne les bêtabloquants, (et l'aténolol en particulier) les méta-analyses de Carlberg [44] et Lindholm [45] concernant les études randomisées de prévention cardiovasculaire primaire (et ayant inclus l'étude ASCOTT), ont montré qu'ils étaient inférieurs aux diurétiques, aux dihydropyridines et aux AT₁-bloquants, en termes de prévention des AVC et de mortalité cardiovasculaire et de prévention du diabète. Cela corrobore les résultats de la cohorte ARIC [46] qui a montré que les bêtabloquants étaient plus diabétoènes que les thiazides, les IEC et les anticalciques, ainsi que ceux de l'étude ALLHAT qui a montré que les thiazides étaient plus diabétoènes que les IEC et les dihydropyridines. Par ailleurs, l'étude VALUE [47] a montré que le valsartan était moins diabétoène que l'amlodipine, donnant ainsi un atout supplémentaire aux AT₁RB par rapport à l'amlodipine.
- peut-on privilégier les IEC par rapport aux AT₁RB en termes de prévention cardiovasculaire primaire chez les hypertendus ? Pas encore, l'étude ONTARGET qui compare 10 mg de ramipril et 80 mg telmisartan étant encore en cours. Néanmoins, en utilisant méta-analyse en réseau de Psaty, on peut estimer, par l'intermédiaire d'un comparateur commun comme l'aténolol utilisé dans l'étude UKPDS₃₉ [20] (comparant l'aténolol et captopril) et dans l'étude LIFE [48] que la protection cardiaque est comparable avec un IEC et un AT₁RB alors que la protection cérébrale est meilleure avec l'AT₁RB (RR d'AVC de 0,66). L'ensemble de ces données renforce ainsi le choix privilégié de la bithérapie diurétique hypokaliémisante avec un AT₁RB qui réduira l'effet diabétoène des thiazides (en prévenant l'hypokaliémie qu'ils induisent et en stimulant le récepteur PPARgamma [49]), tout en accordant à la fois une cardioprotection comparable à celle des IEC et bêtabloquants, et supérieure à celle des dihydropyridines ce qui concerne l'insuffisance cardiaque (mais pas l'infarctus du myocarde). Par ailleurs, en matière de cérébroprotection celle-ci sera supérieure à celle des bêtabloquants [48] et probablement comparable à celle des dihydropyridines, du moins à pression artérielle comparable [47].

Prévention cardiovasculaire secondaire

L'existence de complications de certains organes implique des indications spécifiques de certains antihypertenseurs. Ainsi :

- *en cas d'insuffisance cardiaque* les IEC et bêtabloquants sont recommandés en première intention et les AT₁RB secondairement en cas d'intolérance aux IEC. En revanche, les dihydropyridines n'améliorent pas le pronostic de l'insuffisance cardiaque [50], et les anticalciques non dihydropyridines aggravent le risque de réhospitalisation pour insuffisance cardiaque (étude INVEST [51] ;
- *en cas d'infarctus du myocarde récent avec insuffisance cardiaque*, les méta-analyses récentes de Lee [52] et Volpe [53] ont montré que les IEC et AT₁RB étaient comparablement protecteurs, contrairement à une méta-analyse de Verma et Strauss [54] ;
- *chez les coronariens stables*, les IEC diminuent la mortalité cardiovasculaire sauf chez les patients dont le risque cardiovasculaire absolu est faible du fait d'un traitement associé par bêtabloquant, aspirine, statine et intervention de revascularisation coronarienne satisfaisante (cf. étude PEACE et méta-analyse Dagenais [55]) ;
- *chez les patients ayant fait un AVC*, les IEC comme le périndopril seul [56] ne diminuent pas le risque de récurrence, contrairement à l'indapamide (étude PATS [57]), en dépit de la même baisse de 5 mmHg de systolique. Aussi ne sont-ils recommandés qu'en association avec un diurétique. À l'opposé l'éprosartan comparé à la nitrendipine (étude MOSES [58]) diminue de 25 % le risque de récurrence d'AVC et de complication cardiaque, alors que la pression artérielle est comparable dans les deux bras. Cela suggère une supériorité des AT₁RB sur les IEC dans la prévention des récurrences d'AVC ;
- *en cas d'anesthésie*, les IEC et les AT₁RB seront en revanche, remplacés par des bêtabloquants [59].

Conclusion

En prévention cardiovasculaire primaire

Nous pensons que la bithérapie « diurétique + AT₁RB » pourrait être la bithérapie optimale, grâce à une protection cérébrale supérieure à celle donnée par la bithérapie « diurétique + IEC » tout en assurant la même protection cardiaque et rénale. Cela n'est cependant qu'une hypothèse qui est en train d'être testée dans l'étude ONTARGET dont les résultats sont attendus pour 2008.

En prévention cardiovasculaire secondaire

Le traitement des complications cardiovasculaires implique des indications spécifiques de certains antihypertenseurs, en particulier l'utilisation des bêtabloquants en cas d'angor, d'insuffisance cardiaque, de troubles du rythme ou d'anesthésie générale dans laquelle ils devront remplacer les IEC et AT₁RB [59].

C'est dire l'importance à tout moment de l'individualisation du traitement antihypertenseur qui doit viser une PA < 130/80 bien tolérée en orthostatisme, tout en tenant compte de la survenue de complications cardiovasculaires

ou d'autres pathologies associées ainsi que de la *tolérance* (qui peut être diminuée en cas de canicule) et *enfin du coût*.

Références

- [1] Vanholder R, et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):1048-56.
- [2] Lewis E, et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456-62.
- [3] Berl T, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003;138(7):542-9.
- [4] Rahman M, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165(8):936-46.
- [5] Casas JP, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9502):2026-33.
- [6] Casas J. Correspondence on Juan Casas Meta-analysis. *Lancet* 2006;367:897-902.
- [7] Remuzzi G, Ruggenti P. Overview of randomised trials of ACE inhibitors. *Lancet* 2006;368:555-6.
- [8] Psaty BM, et al. Health outcomes associated with various anti-hypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289(19):2534-44.
- [9] Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362(9395):1527-35.
- [10] Magy L, et al. The renin-angiotensin systems: evolving pharmacological perspectives for cerebroprotection. *Curr Pharm Des* 2005;11(25):3275-91.
- [11] Walker W, Hermann J, Anderson J. Randomized double blinded trial of enalapril versus hydrochlorothiazide on GFR in diabetic nephropathy. *Hypertension* 1993;22:410 (abstract).
- [12] ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to Doxazosin vs Chlorthalidone. *Jama* 2000;283:1967-75.
- [13] Presne C, et al. Hypertension associée aux sténoses de l'artère rénale et aux atteintes rénales parenchymateuses. *Encycl Med Chir Elsevier*, 2006.
- [14] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
- [15] Schrier RW, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002;61(3):1086-97.
- [16] Agodoa L, et al., African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Study Group. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama* 2001;285:274-6.
- [17] Wright Jr. JT, et al. Effect of blood pressure lowering and anti-hypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Jama* 2002;288(19):2421-31.
- [18] Sarnak MJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med* 2005;142(5):342-51.
- [19] Hansson L, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.
- [20] UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
- [21] Berl T, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2170-9.
- [22] Jafar TH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(4):244-52.
- [23] Jafar TH, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of non-diabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135(2):73-87.
- [24] Lewis EJ, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345(12):851-60.
- [25] Wenzel U, et al. Combination treatment of enalapril with nitrendipine in rats with renovascular hypertension. *Hypertension* 1994;23:114-22.
- [26] Ruggenti P, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365(9463):939-46.
- [27] Schrier RW, Estacio RO. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a pooled analysis of individual-patient data from 11 randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135(2):138-9.
- [28] Marre M, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR Study. *J Hypertens* 2004;22(8):1613-22.
- [29] Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005;67(3):799-812.
- [30] Nakao N, et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9352):117-24.
- [31] Nakao N, et al. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in chronic renal disease : new therapeutic world beyond blood pressure reduction. *Kidney Int* 2005;68:1375-6.
- [32] Esnault VL, et al. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):474-81.
- [33] Juurlink DN, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351(6):543-51.
- [34] Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(10):1984-92.
- [35] Suissa S, et al. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int* 2006;69(5):913-9.
- [36] Guyton A. Kidneys and fluids in pressure regulation. *Small volume but large pressure changes hypertension* 1992;19(1):12-8.
- [37] Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors?

- A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134(5):370-9.
- [38] Mathiesen ER, et al. Randomised controlled trial of long-term efficacy of captopril on preservation of kidney function in normotensive patients with insulin dependent diabetes and microalbuminuria. *BMJ* 1999;319(7201):24-5.
 - [39] Barnett AH, et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351(19):1952-61.
 - [40] Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106(6):672-8.
 - [41] Ruggenti P, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351(19):1941-51.
 - [42] Strippoli GF, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004;329(7470):828.
 - [43] Fournier A. In: *Hypertension artérielle - Chapitre I du Traité de Médecine Interne* édité par Godeau-Piette. Paris: Flammarion Médecine-Science; 2004. p. 1-91.
 - [44] Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364(9446):1684-9.
 - [45] Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should betablockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366(9496):1545-53.
 - [46] Gress TW, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:905-12.
 - [47] Julius S, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363(9426):2022-31.
 - [48] Dahlöf B, et al. 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.
 - [49] Schupp M, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation* 2004;109(17):2054-7.
 - [50] Packer M, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335:1107-14.
 - [51] Pepine C, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2003;290:2805-16.
 - [52] Lee VC, et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004;141(9):693-704.
 - [53] Volpe M, Mancia G, Trimarco B. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: deeds and misdeeds. *J Hypertens* 2005;23(12):2113-8.
 - [54] Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004;329(7477):1248-9.
 - [55] Dagenais GR, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368(9535):581-8.
 - [56] PROGRESS collaborative group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
 - [57] PATS collaborating group. Post-stroke Antihypertensive Study. *Chin Med J (Engl)* 1995;108:710-7.
 - [58] Schrader J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005;36(6):1218-26.
 - [59] Poldermans D, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999;341(24):1789-94.